

N° D'ORDRE : 302

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Marie-Agnès BRUNET

Pharmacien

Licenciée ès sciences

Attachée de recherches au C. N. R. S.

I^{re} THESE : Synthèse de quelques dérivés substitués
d'acides diphénoxyacétiques et examen
de leurs propriétés pharmacologiques.

2^{me} THESE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 2 mars 1963 devant la commission d'examen :

MM. COLONGE	Président
CHOPIN	} Examinateurs
PERES	
BADINAND	

1963

N° D'ORDRE : 302

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Marie-Agnès BRUNET

Pharmacien

Licenciée ès sciences

Attachée de recherches au C. N. R. S.

-
- 1^{re} THESE : Synthèse de quelques dérivés substitués
d'acides diphénoxyacétiques et examen
de leurs propriétés pharmacologiques.
- 2^{me} THESE : Propositions données par la Faculté.
-

Soutenues le 2 mars 1963 devant la commission d'examen :

MM. COLONGE	Président
CHOPIN	} Examineurs
PERES	
BADINAND	

1963



UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES

MM. LONGCHAMON, DOUIN, MOUSSA, GAUTHIER Henri

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, DOEUVRE, SOLLAUD, MENTZER,
MOUSSA, JAFFARD, DOUIN, Henri EYRAUD.

DOYEN

M. BRACONNIER

ASSESEUR

M.

PROFESSEURS

MM.
LONGCHAMON Minéralogie
DEJARDIN Physique générale
COURTY Chimie-physique
PRETTRE Chimie industrielle
KUHNER Botanique
MALECOT Mécanique rationnelle
et appliquée
PARIS Chimie minérale
AUMERAS Chimie
COLONGE Chimie organique
FLANDRIN Géologie appliquée
JANIN Physique
expérimentale
BERNARD Physique industrielle
DUFAY Jean Astronomie
NIGON Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri Géologie générale
VIRET Géologie générale
WATTIER Zoologie
CHOPIN Chimie biologique

MM.
CUEILLERON Chimie
BRACONNIER Calcul différentiel
et intégral
EYRAUD Charles Chimie-Physique
appliquée
SARAZIN Physique Nucléaire
PERES Physiologie
MESNARD Electronique
GRANDMONTAGNE Physique
BOIDIN Microbiologie et
mycologie
BOUTILLIER Minéralogie
LAFOUCRIERE Physique Nucléaire
DREUX Chimie organique
TEICHNER Chimie industrielle
PAVANS de CECCATTY Zoologie
DUFAY Maurice Physique de
l'Atmosphère
MERLIN Chimie analytique
FRAISSE Mathématiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.
GAUME Physique
PHILIBERT Physique Nucléaire
COHEN-ADAD Chimie
DEPRAZ Physique Nucléaire
FERON Mathématiques
LAFORGUE Physique

MM.
DAVID Louis Géologie générale
GAUTHIER Jean Chimie
LEGAY Zoologie expérimentale
S.P.C.N.
UZAN Physique S.P.C.N.
CHENEVOY Géologie appliquée

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mlle
MAITROT Physique
MM.
CHANEL Psychophysiologie
ASCH Physique
GINET Zoologie
MAURY Mathématiques
MICHEL Minéralogie
Mme
ERICSON Physique générale
MM.
GEVIN Géologie générale
PONASSE Mathématiques
MARTEL Mécanique
CHERY Physique
LEFEBVRE Mathématiques

MM.
D'INCAN Physique
PERNET Mathématiques
Mlle
GAUTHERON Chimie biologique
MM.
BERGEON Physique C.S.U.
MATHIEU Mécanique des fluides
LUBET Physiologie
DUCET Biologie végétale
ERBEIA Physique
DESCOTES Chimie organique
PICARD Mathématiques
LEMOIGNE Botanique
VAISSIÈRE Zoologie générale

MAITRE DE CONFÉRENCES ADJOINT

M. PIERRON Chimie

SECRÉTAIRE PRINCIPAL HONORAIRE

M. ROUX

SECRÉTAIRE PRINCIPAL

M. BURNET

*« Il faut faire son œuvre modestement, sans rien
« renier des maîtres dont on dérive, sans prétendre à une
« nouveauté tapageuse ».*

PAUL BOURGET.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A TOUS LES MIENS

INTRODUCTION

Le but de ce travail a été essentiellement la recherche de nouveaux composés chimiques susceptibles de présenter une activité pharmacologique intéressante.

Une double orientation pouvait, à priori, être envisagée pour les dérivés de l'acide diphénoxyacétique, orientation basée sur certaines analogies de structure avec d'autres séries chimiques déjà explorées.

De nombreux dérivés de l'acide diphenylacétique présentent des propriétés pharmacologiques remarquables et sont utilisés en thérapeutique.

L'introduction d'un atome d'oxygène dans la molécule semble augmenter l'activité physiologique et la diversifier : les dérivés de l'acide benzilique sont préconisés comme spasmolytiques, analgésiques centraux et neuroplégiques ou antiphobiques.

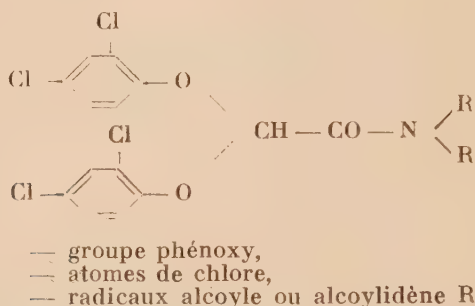
Cette activité se retrouve avec certains dérivés de l'aldéhyde diphenylacétique dont les acétals peuvent se comporter comme des relaxants musculaires.

Il était donc intéressant d'étudier systématiquement le rôle joué par la présence de deux atomes d'oxygène. D'autant que celle d'un reste méthylène isostère semble avoir une action favorable dans les dérivés phényl-benzyl acétiques. D'autre part, jusqu'alors, l'intérêt s'est porté surtout sur les esters de ces acides avec les dialcoylamino-alcools alors que les amides ont été quelque peu négligés. Cependant quelques représentants de cette dernière série se sont révélés intéressants.

Enfin, la relative facilité d'obtention des amides diphénoxyacétiques nous a incité à une analyse pharmacologique fonctionnelle de cette série chimique.

Nous avons recherché, par comparaison, l'influence de l'introduction dans les noyaux aromatiques d'un ou deux atomes de chlore.

En résumé, notre étude a porté sur le rôle joué par les différents constituants moléculaires dans la nature et l'intensité de l'action pharmacologique :



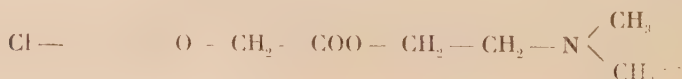
De plus, l'analogie évidente des acides phénoxyacétique et diphénoxyacétique orientait tout naturellement notre étude vers la recherche des propriétés pesticides (insecticides, fongicides et herbicides) des molécules que nous avions préparées.

Là, également, relativement peu de travaux ont porté sur les amides. L'insolubilité de ces corps, si elle est gênante pour les études pharmacologiques générales, est par contre plutôt favorable en ce domaine car elle assure une bonne rémanence dans le sol ou sur les végétaux.

Il nous est ainsi apparu qu'un essai systématique de ces corps pouvait être envisagé.

Notre intention était surtout de juger du rôle de l'introduction d'un deuxième groupe phénoxy dans la molécule de l'acide phénoxyacétique et surtout de l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique (2-4 D) ; cette question n'avait fait l'objet que de quelques études portant seulement sur l'acide lui-même à l'exclusion de ses amides non encore décrits.

— Enfin ces recherches pouvaient, elles aussi, déboucher sur la pharmacologie humaine. On sait, en effet, que les travaux de THUILLIER et RUMPF ont montré que certains esters phénoxyacétiques doués d'activité herbicide présentaient une action centrale remarquable et ont conduit à la création d'une nouvelle série pharmacologique : les régulateurs métaboliques agissant au niveau des centres de la base du cerveau et dont le représentant le plus important reste la « centrophénoxine ».



Dans cette série il était intéressant d'étudier les modifications du spectre pharmacologique provoquées par une complexité structurale plus grande, se rapprochant quelque peu d'un doublement moléculaire.

Tels sont les principes classiques de pharmacologie qui ont inspiré et dirigé notre travail.

Leur application a été rendue possible par la facilité des méthodes chimiques qui nous ont permis la préparation d'un nombre élevé de nouveaux dérivés.

Notre travail comportera deux parties bien distinctes : l'une purement chimique et l'autre pharmacodynamique. Nous les exposerons en adoptant le plan suivant :

ETUDE CHIMIQUE

I. — PARTIE THÉORIQUE.

- 1° Les acides diphénoxyacétiques ;
- 2° Les chlorures de diphénoxyacétyle ;
- 3° Les esters d'acides diphénoxyacétiques ;
- 4° Autres dérivés d'acides diphénoxyacétiques.

II. — PARTIE EXPÉRIMENTALE.

- 1° Matières premières ;
- 2° Principes des synthèses ;
- 3° Techniques de préparation.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.

DISCUSSION DES RESULTATS.

CONCLUSION.

Avant d'aborder cet exposé, nous désirons exprimer à M. le Professeur BADINAND notre profonde gratitude pour l'attention bienveillante qu'il nous a toujours témoignée.

En nous accueillant dans son laboratoire, il nous a permis d'accomplir ce travail, n'épargnant rien pour faciliter nos recherches.

A maintes reprises, il a encouragé nos efforts.

Aux heures les plus sombres, il a su trouver des paroles réconfortantes et nous n'avons cessé de rencontrer en lui, dans les domaines les plus variés un conseiller attentif et sûr.

Ne pouvant exprimer qu'imparfaitement notre estime et notre attachement à son égard, nous désirons simplement lui redire toute la reconnaissance que respectueusement nous lui portons.

Monsieur le Professeur COLONGE nous a réservé l'accueil le plus affable.

Il nous a fait profiter de la clarté de ses conseils pour la rédaction de notre travail et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous l'assurons de notre sincère reconnaissance.

Il nous serait difficile de dire dans ce cadre restreint tout ce que nous devons à Monsieur le Professeur BUCHERLE.

Après nous avoir donné la trame de notre travail, il en a suivi l'élaboration avec le plus vif intérêt, nous prodiguant avec l'amabilité qui le caractérise ses directives précises et ses conseils toujours objectifs.

Nous gardons un souvenir particulièrement ému de l'accueil chaleureux qu'il nous réserva à Grenoble dans son laboratoire. C'est alors que nous avons mesuré à côté de sa claire intelligence l'étendue de sa bonté et de l'affection qu'il nous porte.

Puisse-t-il trouver ici le témoignage de notre respectueux attachement.

Nous sommes heureuse de compter parmi nos Juges, Monsieur le Professeur CHOPIN et Monsieur le Professeur PERES dont nous avons pu apprécier les qualités didactiques au cours de nos certificats de chimie biologique et physiologie animale.

Nous les associons dans un même remerciement à tous nos maîtres de la Faculté de Médecine et Pharmacie et de la Faculté des Sciences à qui nous sommes redevable de l'intérêt que nous portons actuellement à la recherche scientifique.

Nous remercions aussi le personnel du Laboratoire de micro-analyse du C.N.R.S. et particulièrement Monsieur

et Madame SEMET pour leur collaboration amicale et dévouée.

Nous ne saurions oublier de citer également les Laboratoires LAFON, PÉCHINEY-PROGIL et RHÔNE-POULENC qui nous ont apporté l'aide matérielle nécessaire à la réalisation de notre travail.

Puissent enfin tous nos camarades et le personnel du Laboratoire de Chimie analytique de Lyon et de Chimie organique de Grenoble trouver ici l'expression de notre profonde sympathie et l'assurance de notre indéfectible amitié.

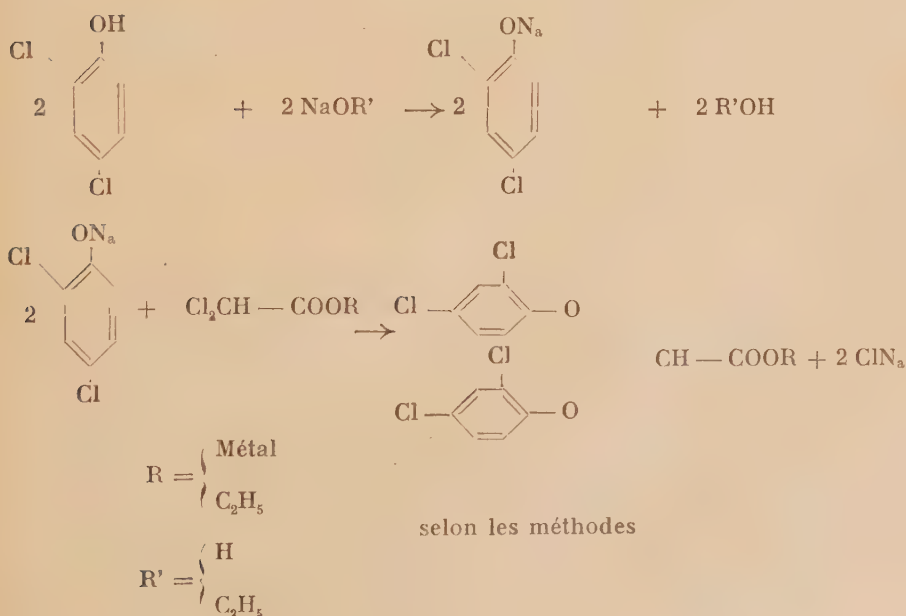
ETUDE CHIMIQUE

I. Partie théorique

1° Acides diphénoxyacétiques

La connaissance des acides diphénoxyacétiques est relativement récente puisqu'il faut attendre la fin du siècle dernier pour que mention en soit faite dans la littérature.

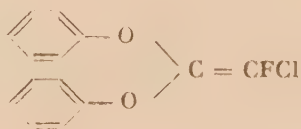
D'une manière générale, et quels que soient le nombre et la position des substituants chlorés du noyau phénolique, leur synthèse peut être schématisée par les réactions suivantes :



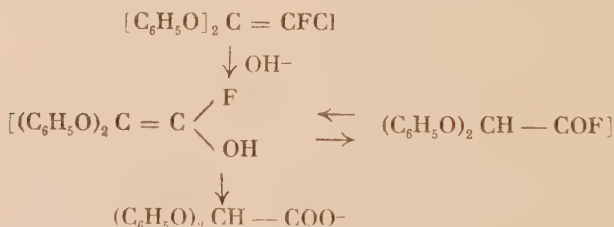
En d'autres termes, ces acides s'obtiennent soit directement sous forme de sels par réaction d'un phénolate de sodium sur le dichloracétate de sodium en milieu alcoolique (1) (2) ou aqueux (3) (4) (5), soit sous forme d'ester : par action du dichloracétate d'éthyle sur le phénolate de sodium en milieu alcoolique (6) (7).

Ces deux réactions ont lieu à la température d'ébullition du mélange et après plusieurs heures de chauffage.

Notons ici l'originalité de la préparation de l'acide diphénoxycétique que relatent CORLEY et ses collaborateurs (8) au cours d'une étude des propriétés de quelques vinyléthers fluorés. Elle est obtenue par déhydrofluorination au moyen d'hydroxyde de potassium de l'halocétène-acétal suivant :



La chaîne de réactions serait celle qui suit :



-
- (1) H. SCHEIBLER und E. BAUMANN, *Ber.*, 1929, **62**, 2060.
 - (2) L. HASKELBERG, *J. org. chem.*, 1947, **12**, 426.
 - (3) J. VAN ALPHEN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1927, **46**, 144.
 - (4) *Patentschrift* n° 561281.
 - (5) V. ETTEL, J. WEICHET and J. SPACIL, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1951, **15**, 1050.
 - (6) K. AUWERS und K. HAYMANN, *Ber.*, 1894, **27**, 2795.
 - (7) G. W. K. CAVILL and D. L. FORD, *J. chem. Soc.*, 1954, 1388-91.
 - (8) R. S. CORLEY, J. LAL and M. W. KANE, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3489.

2° Chlorures des acides diphénoxyacétiques

Seul semble décrit dans la littérature le chlorure de diphénoxyacétyle.

Les divers modes de préparation indiqués sont assez voisins, le seul agent chlorurant en usage étant le chlorure de thionyle, mais la réaction se fait suivant les cas, avec (9) (10) ou sans solvant (1).

Tous les auteurs insistent sur la difficulté d'isoler ce produit en raison de sa facile décomposition thermique.

SCHEIBLER et DEPNER, puis WALASSIS, proposent même de contrôler la température tout au cours de la réaction.

Opérant en milieu benzénique, ils laissent démarrer la réaction vers 15 à 20°, puis chauffent le mélange réactionnel vers 50 à 75° pour n'atteindre la température d'ébullition du solvant qu'en fin de réaction.

L'isolement du chlorure de diphénoxyacétyle nécessite l'usage d'un vide poussé.

Il se présente sous forme d'un liquide huileux bouillant à 148-150° sous 0,7 mm de mercure.

Le rendement de la réaction est voisin de 80 % de la théorie.

3° Esters d'acides diphénoxyacétiques

Aucun ester méthylique des acides diphénoxyacétiques ne semble connu. Seuls sont décrits à notre connaissance le diphénoxyacétate d'éthyle et le bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle.

DIPHENOXYACETATE D'ETHYLE

Il constitue une étape dans la préparation de l'acide diphénoxyacétique selon la méthode de AUWERS et

(9) H. SCHEIBLER und M. DEPNER, *Ber.*, 1935, **68**, 2136.

(10) H. SCHEIBLER, U. FAASS, B. H. WALASSIS, *J. prakt. Chem.*, 1958, **7**, 70.

HAYMANN (6) où la fixation des radicaux phénoliques a lieu sur le dichloroacétate d'éthyle.

Une autre méthode proposée par SCHEIBLER et BAUMANN (1) consiste en un chauffage de l'acide diphénoxyacétique avec l'éthanol en présence d'acide sulfurique.

Le diphénoxyacétate d'éthyle est ensuite isolé par distillation sous vide.

BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETATE D'ETHYLE

Les deux types de préparation décrits immédiatement ci-dessus se retrouvent dans les méthodes indiquées respectivement par CAVILL et FORD (7) d'une part, ETTEL, WEICHET et SPACIL (5) d'autre part pour l'obtention du bis- (dichloro -2,4 phénoxy) acétate d'éthyle.

4° Autres dérivés des acides diphénoxyacétiques

Outre quelques esters amino-alcooliques, un petit nombre d'amides sont décrits dans la seule série de l'acide diphénoxyacétique non chloré.

Les méthodes de préparation indiquées sont classiques : elles consistent en l'action des amines correspondantes en excès sur le diphénoxyacétate d'éthyle ou le chlorure de diphénoxyacétyle.

Dans le premier groupe figurent le diphénoxyacétamide obtenu par AUWERS et HAYMANN (6) avec un rendement voisin de la théorie, le diphénoxyacéthydrazide que SCHEIBLER et FAASS (10) obtinrent avec un rendement non moins excellent et enfin le diéthylamide décrit par SCHEIBLER et DEPNER (9) qui le préparèrent par chauffage en tube scellé à 100°, en milieu alcoolique du diphénoxyacétate d'éthyle et de la diéthylamine.

Le diphénoxyacétanilide, le diphénoxydiméthylamide et le N-(N-éthylmorpholinyl) diphénoxyacétamide furent obtenus à partir du chlorure d'acide correspondant respec-

tivement par STAUDINGER et SCHNEIDER (11) pour le premier et par BURGER et ses collaborateurs pour les deux suivants (12).

De ce bref exposé sur l'état actuel des connaissances concernant les dérivés des acides diphénoxyacétiques, il ressort que, si la première série a déjà été l'objet de quelques investigations, les deux autres demeurent inexplorées et qu'une étude systématique de ces corps peut être envisagée.

(11) H. STAUDINGER und H. SCHNEIDER, *Helv. chim. Acta.*, 1923, **6**, 304.

(12) A. BURGER, D. G. MARKEES, W. R. NES and W. L. YOST, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 3307.

II. Partie expérimentale

Notre travail personnel consiste en la préparation de toute une série de composés comparables dérivés des acides diphénoxyacétique, bis-(chloro-4 phénoxy) acétique et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique.

Ces composés sont pour la plupart des amides mais parmi eux figurent cependant quelques dérivés voisins tels qu'acides hydroxamiques et un petit nombre d'esters.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

CHAPITRE I. : Obtention des matières premières.

CHAPITRE II. : Principes des synthèses.

CHAPITRE III. : Techniques de préparations.

CHAPITRE I

Obtention des matières premières

A. — Les alcools, amines, bases azotées utilisés pour nos synthèses sont ceux que livre couramment le commerce.

Nous les avons utilisés parfois sous forme d'hydrates, voire même en solution aqueuse.

Dans tous ces cas, les proportions indiquées au cours de nos préparations se rapportent aux produits anhydres.

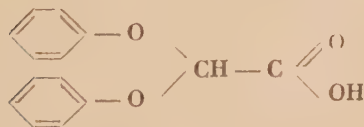
Notons aussi qu'en raison de la difficulté à isoler l'hydroxylamine sous forme de base, nous l'avons utilisée à l'état de chlorhydrate, opérant sa libération dans le milieu réactionnel.

B. — Les acides diphénoxyacétiques furent rarement utilisés eux-mêmes — si ce n'est pour la préparation de leurs anilides respectifs — et les matières premières couramment en usage furent leurs esters et leurs chlorures. Le plan détaillé de ce chapitre sera le suivant :

- I) Préparation des acides diphénoxyacétiques.
- II) Préparation des esters de diphénoxyacétyle.
- III) Préparation des chlorures de diphénoxyacétyle.

I. — PRÉPARATION DES ACIDES DIPHÉNOXYACÉTIQUES

1. Acide diphénoxyacétique.



Nous avons suivi la technique donnée par SCHEIBLER et BAUMANN en 1929 (1).

25,8 g (0,2 mole) d'acide dichloroacétique en solution dans 50 cm³ d'alcool éthylique absolu sont traités par 0,2 mole d'éthylate de sodium obtenu par action de 4,6 g de sodium sur 100 cm³ d'alcool éthylique absolu.

A cette solution est ajouté 0,4 mole de phénolate de sodium préparé par addition de 37,6 g de phénol dans l'éthylate de sodium résultant de la dissolution de 9,2 g de sodium dans l'éthanol. Le mélange est ensuite porté 14 h. à ébullition au bain-marie. L'alcool est alors éliminé sous vide, le résidu dissous dans l'eau et la solution acidifiée par l'acide sulfurique dilué. La couche huileuse qui se sépare est extraite par l'éther et la solution étherée séchée sur chlorure de calcium.

Après élimination de l'éther, le résidu est neutralisé par une solution diluée d'ammoniaque et débarrassé de l'excès de phénol par lavage à l'éther.

La solution aqueuse de diphénoxyacétate d'ammonium est alors acidifiée par l'acide sulfurique dilué et l'acide diphénoxyacétique se sépare sous forme d'une huile qui cristallise par grattage.

Sa purification s'opère par précipitation par l'éther de pétrole de sa solution chloroformique.

Le rendement est voisin de 60 % et correspond à celui indiqué par les auteurs.

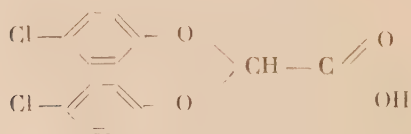
PROPRIETES.

L'acide diphénoxyacétique se présente sous forme d'aiguilles blanches insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques à l'exception de la ligroïne.

F : 91°

Analyse : C₁₄H₁₂O₄ (244), Calc. % : C 68,85 H 4,91
Tr : 68,74 5,03

2. Acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique.



Cet acide a été préparé selon la technique précédemment décrite pour l'obtention de l'acide diphénoxyacétique.

Pour la même quantité d'acide dichloroacétique de départ, le poids de p. chlorophénol utilisé est de 51,20 g.

On laisse le mélange pendant 14 h. au bain-marie bouillant, puis l'alcool est éliminé sous vide et le résidu repris par l'eau.

L'acidification par l'acide sulfurique dilué de cette solution aqueuse permet la séparation sous forme d'une huile jaune brunâtre de l'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique qu'on extrait à l'éther.

Après séchage pendant trois ou quatre heures de cette solution sur du sulfate de sodium anhydre, l'éther est évaporé ; le résidu obtenu se présente sous forme d'un solide jaunâtre plus ou moins amorphe.

On le purifie par cristallisations successives dans le benzène. Le rendement de la réaction varie entre 50 et 64 % de la théorie.

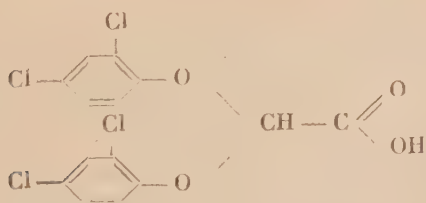
PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'eau, solubles dans les solutions alcalines diluées, peu solubles à froid dans le benzène, très solubles dans l'acétone, l'éthanol et le chloroforme.

F : 143°

Analyse : $C_{14}H_{10}O_4Cl_2$ (313), Calc. % : C 53,67 H 3,19
Tr : 53,83 3,30

3. Acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique



Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante de KOFER type RCH. Ils n'ont subi aucune correction.

Ce corps a été obtenu selon la méthode de HASKELBERG (2), par condensation de deux molécules de dichloro-2,4 phénolate de sodium sur une molécule de dichloroacétate de sodium au cours d'un chauffage de trois heures en milieu butanolique.

Dans un ballon d'un litre, muni d'un réfrigérant à reflux, sont placés 64,5 g d'acide dichloroacétique.

On verse alors lentement la quantité d'éthylate de sodium correspondant à l'action de 11,5 g de sodium sur 100 cm³ de n. butanol, puis le dichloro-2,4 phénolate de sodium obtenu en dissolvant 163 g de dichloro-2,4 phénol dans une solution de 23 g de sodium dans 200 cm³ d'alcool butylique.

Le mélange est chauffé trois heures à ébullition. Puis le n. butanol est éliminé par distillation à la pression ordinaire. Le résidu est repris par un mélange d'eau et de glace.

Ce mélange, après acidification par l'acide sulfurique dilué est extrait par l'éther.

La solution éthérée, après séchage sur sulfate de sodium anhydre, laisse par évaporation de son solvant un résidu solide, mais mal cristallisé, blanc jaunâtre, qui correspond à l'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique encore très impur.

Sa purification se fait par cristallisation dans le benzène. Le rendement de la réaction peut atteindre 60 % de la théorie, il est légèrement supérieur à celui qu'indiquent les auteurs.

PROPRIETES.

Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole, peu solubles à froid dans le benzène, très solubles dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme et l'éther.

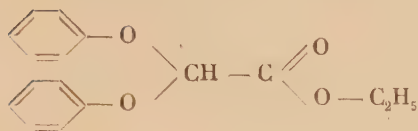
F : 153° (les auteurs indiquent 152°)

Analyse : $C_{14}H_8O_4Cl_4$ (382), Calc. % : C 43,97 H 2,09
Tr : 43,91 2,09

II. — PRÉPARATION DES ESTERS DE DIPHÉNOXYACÉTYLE

A. — METHODE CLASSIQUE

1. Diphénoxyacétate d'éthyle.



Nous avons préparé ce corps selon la technique de SCHEIBLER et BAUMANN (1) en chauffant 4 h. à ébullition, 30 g d'acide diphénoxyacétique, avec 75 cm³ d'alcool éthylique absolu en présence de 2 cm³ d'acide sulfurique concentré.

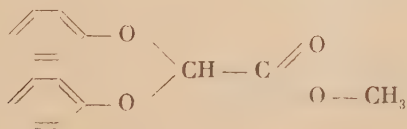
Mais alors que ces auteurs proposent d'utiliser l'acide brut huileux et de purifier l'ester par distillation, nous avons préféré opérer l'estérification sur un acide très pur et cristallisé.

Par traitement — selon SCHEIBLER et BAUMANN — du mélange réactionnel par le carbonate de calcium, on élimine l'acide sulfurique et l'acide diphénoxyacétique non transformé.

Par distillation sous une pression de 0,8 mm de mercure on recueille entre 166 et 168° une huile jaune, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques.

Analyse : C₁₆H₁₆O₄ (272), Calc. % : C 70,58 H 5,88
Tr : 70,61 5,87

2. Diphénoxyacétate de méthyle.



Non encore décrit dans la littérature, ce corps a été obtenu suivant le mode opératoire précédemment décrit

à partir de 15 g d'acide diphénoxyacétique, 37,5 cm³ de méthanol et 2 cm³ d'acide sulfurique concentré.

Après 4 heures d'ébullition au bain-marie, la solution est traitée par le carbonate de calcium fraîchement préparé, puis filtrée.

L'excès de méthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide, puis le résidu distillé sous pression réduite.

Rendement :

82 % en produit brut,

40 % après distillation.

PROPRIETES.

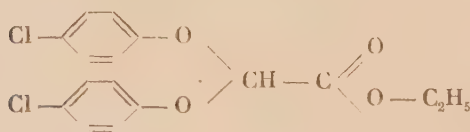
Huile jaune pâle à reflets verdâtres, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques.

Eb : 134-138° sous 1 mm de mercure

Analyse : C₁₅H₁₄O₄ (258), Calc. % : C 69,76 H 5,42

Tr : 69,84 5,46

3. Bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle.



Dans un ballon de 50 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux et contenant 15 g d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique sont ajoutés successivement 30 cm³ d'éthanol et 1,6 cm³ d'acide sulfurique concentré.

Après avoir maintenu le mélange 4 heures à ébullition au bain-marie, on élimine l'excès d'alcool par évaporation sous vide et reprend le résidu par le chloroforme.

La solution chloroformique est lavée à l'aide d'une solution diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau distil-

lée jusqu'à ce que les eaux de lavage soient à un pH voisin de la neutralité.

Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, le chloroforme est évaporé et le résidu, constitué par un liquide jaune huileux, est utilisé ordinairement sans purification supplémentaire pour nos réactions d'amidification.

Par distillation sous une pression de 1 mm de mercure, on recueille le bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle sous forme d'une huile jaune orangé passant entre 168 et 174° et qui cristallise par grattage.

Ces cristaux sont purifiés dans l'éthanol dilué; on obtient 5 g de produit pur, soit 30 % de la théorie.

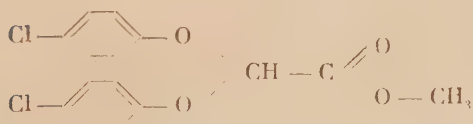
PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'eau, assez peu solubles à froid dans l'éthanol, très solubles à chaud, solubles dans le chloroforme, l'éther et le benzène.

F : 44-45°

Analyse : $C_{16}H_{14}O_4Cl_2$ (341), Calc. % : C 56,30 H 4,10
Tr : 56,41 4,16

4. Bis-(chloro-4 phénoxy) acétate de méthyle.



De la même manière que l'ester précédent, nous avons préparé ce corps à partir de 15 g d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique, 30 cm³ de méthanol et 1,6 cm³ d'acide sulfurique concentré.

Nous avons suivi la technique de purification décrite précédemment, mais il n'est pas nécessaire de distiller l'ester pour obtenir sa cristallisation.

Sa purification a lieu dans le méthanol dilué.

Rendement : 57 % de la théorie.

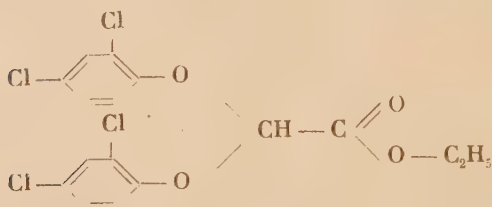
PROPRIETES.

Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

F : 63°

Analyse : $C_{15}H_{12}O_4Cl_2$ (327), Calc. % : C 55,04 H 3,67
Tr : 54,98 3,98

5. Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle



Ce corps a déjà été décrit par HASKELBERG (2) qui l'obtenait par condensation du dichlorophénolate de sodium avec le dichloroacétate d'éthyle en milieu alcoolique.

Nous n'avons pas suivi cette technique, mais l'avons préparé selon ETTTEL, WEICHET et SPACIL (5).

20 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique dissous dans 32 cm³ d'éthanol sont additionnés de 0,84 cm³ d'acide sulfurique concentré et le mélange est porté 4 heures à ébullition.

Par refroidissement, il se prend en une masse blanche cristalline qu'on triture avec une solution diluée de carbonate de sodium et extrait par le chloroforme.

Par évaporation du chloroforme, on obtient des cristaux blancs de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool éthylique absolu.

Le rendement de la réaction varie entre 75 et 80 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs d'aspect cotonneux insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther de pétrole et l'alcool éthy-

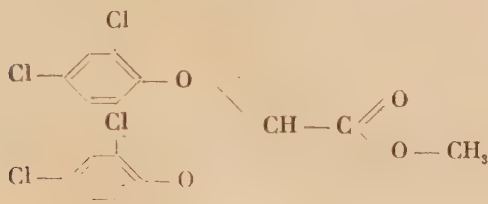
lique froid, solubles dans l'éther, très solubles dans l'acétone, le chloroforme, l'éthanol bouillant.

F : 77°

HASKELBERG indique 77° et ETTTEL, WEICHET, SPACIL 63°.

Analyse : $C_{16}H_{12}O_4Cl_4$ (410), Calc. % : C 46,82 H 2,93
Tr : 46,87 2,95

6. Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate de méthyle.



On dissout 20 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique dans 22 cm³ de méthanol et on ajoute lentement 0,84 cm³ d'acide sulfurique concentré.

Le mélange s'échauffe alors fortement et se prend en masse. On le porte 2 heures à reflux au bain-marie bouillant sans que l'aspect du milieu réactionnel ne soit modifié.

Après refroidissement, l'excès de méthanol est évaporé sous vide ; la poudre blanche obtenue est triturée avec une solution aqueuse diluée de carbonate de sodium, puis extraite au chloroforme.

Après lavage à l'eau distillée, cette solution chloroformique est séchée sur sulfate de sodium anhydre.

Le chloroforme est enfin évaporé et le résidu, constitué par du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate de méthyle, recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 58 % de la théorie après deux cristallisations.

PROPRIETES

Cristaux blancs insolubles dans l'eau, l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole et l'alcool éthylique, solubles à chaud dans l'acétone et l'alcool méthylique.

F : 135°

Analyse : $C_{15}H_{10}O_4Cl_4$ (396), Calc. % : C 45,45 H 2,52
Tr : 45,52 2,54

B — METHODE DE PREPARATION EN PRESENCE DE DIMETHOXY-2,2 PROPANE

Le bis -(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle est le seul ester que nous utilisons à l'état pur pour nos réactions d'amidification.

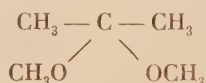
Le diphénoxyacétate d'éthyle et le bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle sont préparés en présence de diméthoxy-2, 2 propane et convertis en amides au sein du mélange réactionnel.

Le diméthoxy-2,2 propane a été proposé comme agent d'estérification en 1959 dans *Chimie et Industrie*. (13)

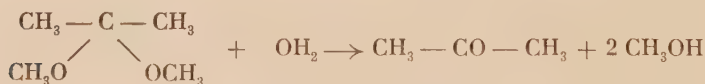
Au cours de la réaction d'un acide carboxylique sur un alcool, se forme une molécule d'eau selon le schéma classique :



Le diméthoxy-2,2 propane :



réagissant avec l'eau, l'élimine du milieu réactionnel et permet un déplacement de l'équilibre de la réaction vers la droite.



L'équation précédente rend compte de l'avantage présenté par le diméthoxy-2,2 propane par rapport aux autres agents d'estérification : les produits qu'il fournit au cours de la réaction de déshydratation des corps sont volatils, donc facilement éliminés du milieu réactionnel.

Les proportions d'acide, alcool et diméthoxy-2,2 propane à utiliser sont équimoléculaires.

Nous avons cependant toujours opéré avec des quantités d'alcool très supérieures à la théorie : l'excès servant de solvant pour nos réactions d'amidification ultérieures.

(13) *Chim. et Industr.* : Juillet 1959, Vol. 82 (1), 41.

1. Diphénoxyacétate d'éthyle.

On chauffe pendant 4 heures au bain-marie 12,2 g d'acide diphénoxyacétique avec 5 g d'alcool éthylique absolu et 5,20 g de diméthoxy-2,2 propane.

Après refroidissement, le mélange est neutralisé au carbonate de calcium fraîchement préparé, filtré et la solution obtenue utilisée extemporanément pour une préparation d'amide.

2. Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle.

Dans un ballon de 50 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux sont placés, 9,5 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique, 2,6 g de diméthoxy-2,2 propane et 20 g d'alcool éthylique absolu.

Après 4 heures d'ébullition au bain-marie, la solution est refroidie et utilisée extemporanément pour une réaction d'amidification.

■
**

La question s'est posée de savoir si le fait d'opérer en présence de diméthoxy-2,2 propane ne conduisait pas à la formation d'un mélange des esters éthyliques et méthyliques.

Nous avons vérifié que, dans les conditions où nous opérons, c'est-à-dire en présence d'un gros excès d'éthanol, le seul ester formé était l'ester éthylique.

Cette vérification a été faite par dosage du méthanol par chromatographie en phase gazeuse sur le mélange réactionnel.

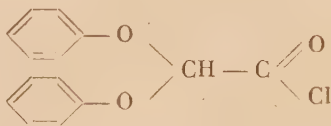
Nous avons utilisé une colonne de 2,25m de longueur et 6 mm de diamètre, la phase stationnaire étant constituée par un mélange de polyéthylène-glycol 400 et stéarate de polyéthylène-glycol 400.

Par molécule d'acide utilisée nous avons trouvé une libération de 1,81 mole et 1,85 mole de méthanol respectivement pour les acides diphénoxy et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques, ce qui correspond à un rendement voisin de 90 % en ester éthylique.

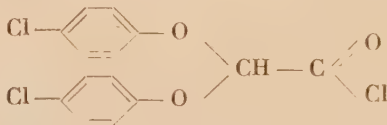
III. — PRÉPARATION DES CHLORURES DE DIPHÉNOXYACÉTYLE

Nous avons vu précédemment que les chlorures de diphénoxy, bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle, seul le premier semble décrit dans la littérature : toutefois nous n'avons pas suivi pour sa préparation les méthodes indiquées par SCHEIBLER, DEPNER (9), SCHEIBLER, FAASS, WALASSIS (10) et SCHEIBLER, BAUMANN (1).

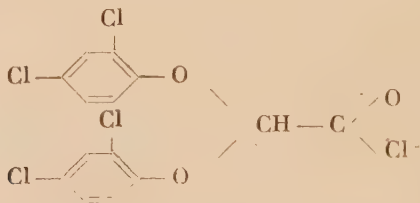
Les chlorures de diphénoxyacétyle :



bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle :



et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle :



ont été préparés selon la même technique :

A 25 cm³ de chlorure de thionyle contenus dans un ballon de 50 cm³ sont ajoutés lentement, par fractions successives, 1/30 de molécule d'acide, soit :

- 12 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique,
- 10 g d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique,
- 8 g d'acide diphénoxyacétique.

On adapte au ballon un réfrigérant à reflux muni d'un tube de garde au chlorure de calcium et chauffe le mélange 3 heures à ébullition.

Puis l'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation à la pression ordinaire et le résidu dissous dans un solvant organique anhydre tel que chloroforme ou acétate d'éthyle.

Cette solution est utilisée immédiatement pour nos préparations ultérieures.

Les chlorures de diphénoxyacétyle et bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle sont en effet facilement décomposés par la chaleur et leur isolement nécessiterait l'usage d'un vide très poussé.

Quant au chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle, nous n'avons pas, jusqu'alors, réussi à le purifier. Etant, de même que l'acide dont il dérive, insoluble dans l'eau et très soluble dans tous les solvants organiques, sa séparation s'avère très difficile.

CHAPITRE II

Principes des synthèses

Nous considérerons dans ce chapitre successivement le cas des esters de la monochlorhydrine du glycol, puis celui des amides dans lequel nous ferons entrer les anilides, ureïdes et hydrazides et enfin celui des acides hydroxamiques.

I. — ESTERS DE LA MONOCHLORHYDRINE DU GLYCOL

Une molécule de chlorure d'acide correspondant, maintenue à 0° dans un mélange glace et sel marin, est traitée lentement par deux molécules de monochlorhydrine du glycol selon la technique de DELACRE (14).

La réaction, très vive, se traduit par un dégagement d'acide chlorhydrique gazeux.

Le mélange réactionnel est conservé 1 heure à 0° après la fin de la réaction, puis il est ramené à la température ordinaire et enfin chauffé 2 heures au bain-marie bouillant.

Après refroidissement, l'excès de monochlorhydrine de glycol est éliminé par un lavage à l'eau.

Le résidu est enfin purifié par cristallisation ou distillation.

II. — AMIDES

Compte tenu de la nature de la matière première à caractère électro-négatif, nous distinguerons tout d'abord

(14) M. M. DELACRE, *Bull. Soc. chim.*, 1887, **48**, 709.

deux groupes de procédés de préparations suivant que sont utilisés chlorures d'acides ou esters. Prenant en considération les conditions opératoires telles que : température de réaction — quantités respectives d'acides et d'amines utilisées, etc... — nous subdiviserons ensuite chacun de ces groupes en deux sous-groupes.

Ce seront donc quatre procédés de préparation qui seront exposés. En voici les caractéristiques.

1^{er} GROUPE DE METHODES

Matière première : Chlorure d'acide.

Au chlorure d'acide en solution dans l'acétate d'éthyle ou le chloroforme sont ajoutées goutte à goutte :

a) les quantités équimoléculaires d'amines s'il s'agit de diamines primaires-tertiaires.

PROCEDE A

b) les quantités — au minimum — bimoléculaires d'amines s'il s'agit de mono amines.

PROCEDE B

Dans les deux cas, les amines sont diluées dans le même solvant que le chlorure d'acide.

Signalons ici les cas particuliers de quelques uréides et pipérazides où la base doit être utilisée en très gros excès et où la réaction doit se faire parfois au cours d'un chauffage assez prolongé.

PROCEDE B'

2^e GROUPE DE METHODES

Matière première : Esters éthyliques d'acides.

On fait réagir sur l'ester en solution dans l'éthanol un excès d'amines,

La réaction a lieu :

c) à froid,

PROCEDE C

d) au cours d'un chauffage de deux heures à ébullition.

PROCEDE D

III. — ACIDES HYDROXAMIQUES

On chauffe 3 heures à reflux 1 partie d'amide correspondant non substitué avec 2 parties de chlorhydrate d'hydroxylamine et la quantité stœchiométrique d'acétate de potassium — en solution dans le minimum d'alcool éthylique.

Le dégagement d'ammoniac permet de suivre la marche de la réaction.

CHAPITRE III

Techniques de préparations

Compte tenu de la structure des acides de départ, il nous a semblé logique de diviser ce chapitre en trois grandes parties.

Dans chacune d'elles, nous distinguerons des esters les composés azotés dont les amides constituent la part la plus importante.

Ceux-ci seront classés, non par ordre de complexité croissante, mais selon leur mode de substitution.

Le plan détaillé de ce chapitre sera donc le suivant :

1^{re} Partie : DÉRIVÉS DE L'ACIDE DIPHÉNOXYACÉTIQUE

A) Amides

- a) amide non substitué,*
- b) amides monosubstitués,*
- c) amides disubstitués.*

B) Acide hydroxamique

2^e Partie : DÉRIVÉS DE L'ACIDE BIS-(CHLORO-4 PHÉNOXY) ACÉTIQUE

Amides

- a) amide non substitué,*
- b) amides monosubstitués,*
- c) amides disubstitués.*

3^e Partie : DÉRIVÉS DE L'ACIDE BIS-(DICHLORO-2,4 PHÉNOXY) ACÉTIQUE

I. — Composés azotés.

A) *Amides*

- a) amide non substitué,
- b) amides monosubstitués,
- c) amides disubstitués.

B) *Acide hydroxamique*

II. Composé non azoté.

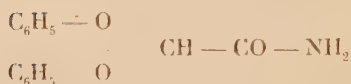
PREMIÈRE PARTIE

DERIVES DE L'ACIDE DIPHENOXYACETIQUE

A. Amides.

a) Amide non substitué.

DIPHENOXYACETAMIDE



Il s'obtient facilement, avec un rendement de 80 % exprimé par rapport à l'acide diphénoxyacétique, selon la méthode de AUWERS et HAYMANN (6) par action, à la température ordinaire de deux volumes de solution commerciale d'ammoniaque sur un volume de diphénoxyacétate d'éthyle.

Mais alors que ces auteurs utilisent un ester pur, nous traitons par l'ammoniaque directement le produit de réaction de l'acide diphénoxyacétique avec l'éthanol en présence de diméthoxy-2.2 propane selon la technique déjà indiquée.

Au bout de 48 heures, l'amide se sépare du milieu réactionnel sous forme d'une masse cristalline blanche qu'on recueille sur un entonnoir de BÜCHNER.

Le filtrat, traité par un excès d'eau distillée froide, donne un nouveau jet de cristaux qu'on réunit au premier.

Après lavage à l'eau, le diphénoxyacétamide est purifié par cristallisation dans l'alcool dilué à 60 %.

PROPRIETES.

Aiguilles blanches, très peu solubles dans l'eau froide, la ligroïne et le xylène, peu solubles dans le benzène, l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone et l'acide acétique.

Point de fusion : 106°

(AUWERS et HAYMANN indiquent 108°)

Analyse : $C_{14}H_{13}O_3N$. (243), Calc. % : C 69,14 H 5,34 N 5,76.
Tr : 69,12 5,38 5,98

b) Amides monosubstitués.

Amides préparés selon le procédé C

N — METHYL DIPHENOXYACETAMIDE



On ajoute lentement 3,5 g (0,10 mole + 10 %) de monométhylamine en solution aqueuse à 40 % au mélange résultant de l'estérification de 12,2 g d'acide diphénoxy-acétique (0,05 mole) par l'éthanol en présence de diméthoxy-2,2 propane.

La température s'élève légèrement sans qu'il soit nécessaire de la modérer par un mélange réfrigérant.

Au bout de 48 heures de contact à la température ordinaire, la cristallisation de l'amide s'amorce sous forme de belles aiguilles blanches.

On la facilite par un refroidissement de 4 heures à — 20°.

Les cristaux séparés, lavés à l'eau sont recristallisés dans l'éthanol dilué à 60 %.

On obtient ainsi 7,05 g de corps pur (55 % de la théorie).

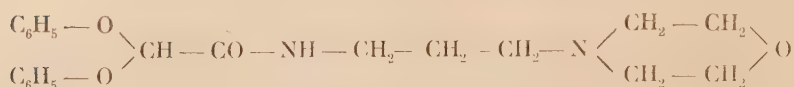
PROPRIETES.

Cristaux blancs, solubles dans l'éther, le chloroforme, l'acétone ; insolubles dans l'eau et la ligroïne, légèrement solubles à froid dans l'alcool éthylique, très solubles à ébullition.

F : 104°

Analyse : $C_{15}H_{15}O_3N$ (257), Calc. % : C 70,03 H 5,83 N 5,44
Tr : 70,14 5,81 5,55

N — (N — PROPYLMORPHOLINYL) DIPHENOXYACETAMIDE



Nous avons préparé ce corps — en suivant la technique décrite pour le N-méthyl diphénoxyacétamide — à partir de 15,8 g de N-(3-aminopropyl) morpholine (0,10 mole + 20 % environ) et 12,2 g d'acide diphénoxyacétique (0,05 mole).

La cristallisation de l'amide est souvent difficile, et toujours incomplète. Elle a lieu au bout de 2 ou 3 jours à — 20°.

Après séparation des premiers cristaux, le filtrat est traité par un excès d'eau distillée, ce qui permet de récupérer une nouvelle quantité d'amide.

Tous ces cristaux sont purifiés dans le méthanol aqueux (solution à 40 %), puis dans l'éther de pétrole.

Rendement : 58 % de la théorie.

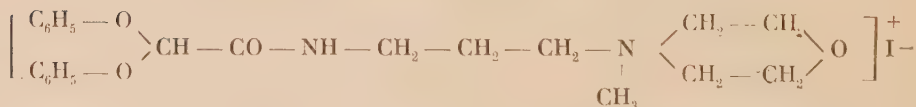
PROPRIETES.

Aiguilles blanches insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole à froid ; solubles dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone. Moins solubles dans l'éther et le benzène.

F : 87°

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ (370), Calc. % : C 68,10 H 7,02 N 7,56
Tr : 68,02 7,11 7,58

IODO METHYLATE DE N — (N — PROPYLMORPHOLINYL)
DIPHENOXYACETAMIDE



1,85 g (0,005 mole) de N-(N-propylmorpholinyl) diphénoxyacétamide sont dissous dans le minimum de chloroforme et la solution additionnée de 0,72 g (0,005 mole) d'iodure de méthyle pur, est portée 2 heures à ébullition sous réfrigérant à reflux muni d'un tube de garde au chlorure de calcium.

L'iodométhylate se sépare sous forme d'une huile jaune très visqueuse qui cristallise au bout d'une heure par refroidissement du mélange à — 20°.

Après lavage au chloroforme les cristaux recueillis par filtration sont purifiés dans l'alcool éthylique absolu.

On obtient — après deux cristallisations — 2 g de produit pur (rendement : 80 % de la théorie).

PROPRIETES.

Aiguilles blanches insolubles dans le chloroforme, l'éther, la ligroïne, l'acétone, peu solubles à froid dans l'alcool absolu, très peu solubles dans l'eau.

F : 194°

Analyse : $C_{22}H_{29}O_4N_3I$. (512), Calc. % : C 51,56 H 5,66 N 5,46
Tr : 51,49 5,65 5,46

DIPHENOXYACETHYDRAZIDE



Ce corps a déjà été préparé par SCHEIBLER, FAASS et WALASSIS (10) par réaction, en milieu éthanolique d'un excès d'hydrate d'hydrazine sur le diphénoxyacétate d'éthyle au cours d'un chauffage de 3 heures à ébullition.

Mais nous n'avons pas suivi cette technique.

L'expérience nous a montré en effet que le diphénoxyacéthydrazide se forme avec un excellent rendement par simple contact à froid des éléments précités.

Un ballon de 100 cm³ contenant le produit d'estérification de 6,2 g d'acide diphénoxyacétique (0,025 mole) est refroidi à 0° par un mélange glace-sel. On ajoute lentement et en agitant 30 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 90 % dilués dans un volume égal d'alcool éthylique absolu.

On enlève le bain de glace et laisse en contact pendant 24 heures à la température ordinaire.

Il se sépare un précipité blanc, bien cristallisé, qu'on essore et lave à l'eau.

Le filtrat est concentré sous vide au maximum ; le résidu, traité par un excès d'eau distillée, fournit un nouveau jet de diphénoxyacéthydrazide qu'on réunit au précipité déjà recueilli.

Tous ces cristaux sont ensuite recristallisés dans l'alcool dilué à 25 %.

Rendement : 75 % de la théorie compté sur l'acide diphénoxyacétique mis en jeu.

Il correspond sensiblement à celui qu'indiquent SCHEIBLER, FAASS, WALASSIS : 98,7 % évalué par rapport au diphénoxyacétate d'éthyle.

PROPRIETES.

Paillettes blanc nacré, insolubles dans l'eau et la ligroïne, solubles dans l'alcool absolu et l'éther, très solubles dans l'acétone et le chloroforme.

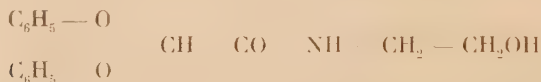
F : 85°

(SCHEIBLER et ses collaborateurs indiquent 86°)

Analyse : $C_{14}H_{14}O_3N_2$ (258), Calc. % : C 65,11 H 5,42 N 10,85
Tr : 65,03 5,59 11,02

Amides préparés selon le procédé D

N — (β — HYDROXYETHYL DIPHENOXYACETAMIDE



6,1 g (0,025 mole) d'acide diphénoxyacétique sont estérifiés suivant la technique habituelle.

Après refroidissement, le produit de la réaction est additionné de 3,4 g de monoéthanolamine pure et le mélange chauffé pendant 2 heures à reflux.

Finalement, l'addition de 30 à 40 cm³ d'eau distillée précipite des aiguilles blanches qu'on sépare par filtration.

Le rendement en produit pur, recristallisé dans l'alcool dilué au 1/3, atteint 77 %.

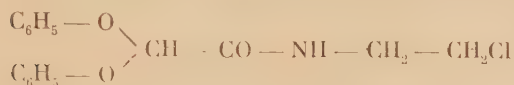
PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'éther, soluble dans le chloroforme et l'eau chaude, très soluble dans l'alcool et l'acétone.

F : 65°

Analyse : $C_{16}H_{17}O_4N$ (287), Calc. % : C 66,89 H 5,92 N 4,87
Tr : 66,88 6,04 4,93

N — (β — CHLORETHYL) DIPHENOXYACETAMIDE



10 cm³ de chlorure de thionyle sont traités lentement à froid par 2 g de l'amide précédent. Après 4 heures de contact à la température ordinaire, l'excès de réactif est éliminé par évaporation sous hotte à 20° et le résidu après lavage à l'eau froide est recristallisé dans le méthanol pur.

On obtient 1,69 g de corps pur (80 % de la théorie).

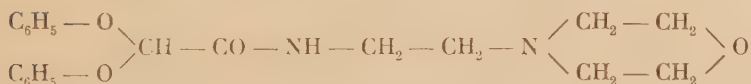
PROPRIETES.

Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole, très peu solubles dans l'alcool froid et l'éther, solubles dans l'acétone et le chloroforme.

F : 110°

Analyse : C₁₆H₁₆O₃NCl (305), Calc. % : C 62,98 H 5,24 N 4,59
Tr : 62,89 5,22 4,60

N — (N — ETHYLMORPHOLINYL) DIPHENOXYACETAMIDE



Ce corps a déjà été préparé sous forme de chlorhydrate par BURGER (12), par réaction en quantité équimoléculaire du chlorure de diphénoxyacétyle et de la N-(2-aminoéthyl) morpholine en milieu benzénique.

Après réaction exothermique, le chlorhydrate de l'amide se sépare et se concrétise au bout de quelque temps.

Cette technique n'est pas celle que nous avons suivie car, en raison de l'hygroscopicité possible du chlorhydrate décrit par BURGER, nous avons préféré préparer cet amide sous forme de base.

Pour cela, on chauffe pendant deux heures au bain-marie bouillant 13 g de N-(2-aminoéthyl) morpholine (0,10 mole + 10 %) et le produit brut résultant de l'estérification de 12,2 g d'acide diphénoxyacétique (0,05 mole) par l'alcool éthylique en présence de diméthoxy-2,2 propane.

Par refroidissement pendant 24 heures à la glacière, une partie de l'amide se sépare cristallisée sous forme de

belles aiguilles blanches qu'on recueille par filtration et purifie par recristallisation dans l'alcool à 95°, puis l'éther de pétrole.

On peut obtenir encore un peu de produit en traitant le filtrat par un excès d'eau distillée.

Le rendement total atteint, après purification, 63 % de la théorie.

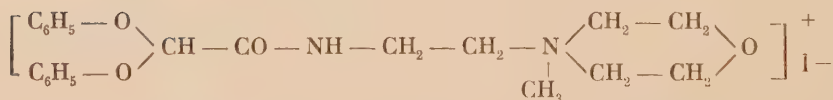
PROPRIETES.

Cristaux blancs, brillants, insolubles à froid dans la ligroïne, solubles à chaud ; peu solubles dans l'éther et l'alcool froid ; solubles dans l'acétone, et très solubles dans le chloroforme.

F : 74°

Analyse : $C_{20}H_{24}O_4N_2$ (356), Calc. % : C 67,47 H 6,74 N 7,86
Tr : 66,12 6,81 7,82

iodo METHYLATE DE N — (N — ETHYLMORPHOLINYL) DIPHENOXYACETAMIDE



On chauffe pendant deux heures à ébullition 1,44 g (0,010 mole) d'iodure de méthyle et une solution saturée de 1,78 g de l'amide précédent dans le chloroforme (0,005 mole).

A froid, il se sépare 0,6 g de cristaux blancs que l'on essore et lave avec quelques cm³ d'éther anhydre. La liqueur mère, concentrée jusqu'au tiers de son volume primitif, laisse encore déposer 1,26 g de cristaux.

Par recristallisation dans l'alcool éthylique absolu on obtient : 1,86 g de corps pur. Le rendement est de 75 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'éther ; très peu solubles dans le chloroforme, l'alcool éthylique froid, et l'eau ; insolubles dans l'acétone et l'éther.

F : 150°

Analyse : $C_{21}H_{27}O_4N_2I$ (498), Calc. % : C 50,60 H 5,42 N 5,62
Tr : 50,59 5,56 5,63

N — PHENYL DIPHENOXYACETAMIDE



Cet amide fut décrit en 1923 par STAUDINGER et SCHNEIDER qui l'obtinrent par action de l'aniline sur le diphénoxyacétène.

Voulant s'assurer de la structure du corps obtenu, ils le comparèrent ensuite à l'amide préparé par le procédé classique des anilides, c'est-à-dire par action de l'aniline sur le chlorure de diphénoxyacétyle.

La matière première qui nous a servi pour cette préparation n'est pas le chlorure de diphénoxyacétyle, ni même le diphénoxyacétate d'éthyle, car nous avons constaté que cet amide s'obtient avec un bon rendement par simple chauffage à reflux de l'acide diphénoxyacétique avec un excès d'aniline, celle-ci servant de solvant pour la réaction.

On chauffe pendant 3 heures à ébullition 20 g d'acide diphénoxyacétique et 22 g d'aniline pure.

Il se forme par refroidissement une bouillie cristalline qui est essorée après quelques heures.

Les cristaux sont lavés trois fois avec 60 cm³ d'acide chlorhydrique dilué au 1/10^e, puis à l'eau distillée froide et enfin recristallisés dans l'alcool dilué à 50 %.

Rendement 77 % de la théorie.

PROPRIETES.

Poudre cristalline blanc légèrement rosé, insoluble à froid dans l'eau et l'éther de pétrole, soluble dans l'alcool, très soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éther.

F : 111°5

(STAUDINGER et SCHNEIDER indiquent 120° après recristallisation dans l'éther de pétrole).

Analyse : C₂₀H₁₇O₃N (319), Calc. % : C 75,20 H 5,36 N 4,38
Tr : 75,21 5,46 4,58

c) Amides disubstitués.

Amides préparés selon le procédé C

N — DIMETHYL DIPHENOXYACETAMIDE



Nous n'avons pas suivi pour sa préparation la technique indiquée par BURGER (12), action de la diméthylamine sur le chlorure de diphénoxyacétyle.

Au produit d'estérification de 12,2 g (0,05 mole) d'acide diphénoxyacétique, sont ajoutés lentement 5 g de diméthylamine pure (0,10 mole + 10 %).

Après 24 heures de contact à la température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 4 à 5 fois son volume d'eau distillée.

L'amide se sépare sous forme de cristaux blancs qu'on essore et purifie par cristallisations successives, dans l'alcool éthylique dilué à 50 %.

Le rendement de la réaction est de 40 % de la théorie.

PROPRIETES.

Aiguilles blanches insolubles dans l'eau, très solubles dans l'acétone, l'éther, le chloroforme et l'alcool.

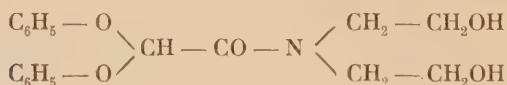
F : 83°5

(BURGER indique 84-85°)

Analyse : $C_{16}H_{17}O_3N$ (271), Calc. % : C 70,85 H 6,27 N 5,16
Tr : 71,00 6,34 5,27

Amides préparés selon le procédé D

N — (DI β — HYDROXYETHYL) DIPHENOXYACETAMIDE



Pour obtenir cet amide, on chauffe pendant 2 heures au bain-marie le diphénoxyacétate d'éthyle et la diéthanolamine à raison de 4 molécules d'amine pour une seule molécule d'acide diphénoxyacétique de départ.

La solution froide est additionnée de 3 à 4 fois son volume d'eau glacée. Il se sépare un insoluble, d'abord huileux, qui cristallise peu à peu et plus rapidement par grattage.

Les cristaux sont séparés et purifiés par cristallisation dans l'éthanol dilué à 25 %.

Le rendement de la réaction atteint 50 % de la théorie.

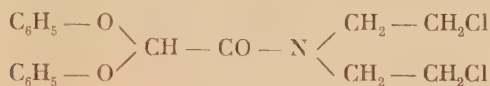
PROPRIETES.

Cristaux en aiguilles, doux au toucher, insolubles dans l'eau et la ligroïne, très peu solubles dans l'éther, solubles même à froid dans l'alcool éthylique, très solubles dans le chloroforme et l'acétone.

F : 94-95°

Analyse : $C_{18}H_{21}O_5N$ (331), Calc. % : C 65,25 H 6,34 N 4,23
 Tr : 65,43 6,44 4,48
 65,35 4,31

N — (DI β — CHLORETHYL) DIPHENOXYACETAMIDE



A 20 cm³ de chlorure de thionyle contenus dans un vase conique sont ajoutés par fractions successives 3 g de l'amide précédent.

Après 4 heures de contact à 20°, l'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous vide ou même à l'air libre, sous hotte à la température ordinaire.

Le résidu obtenu est lavé à l'eau distillée, puis recristallisé dans le méthanol.

On obtient 2,66 g de corps pur (80 % de la théorie).

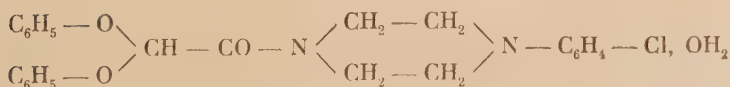
PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche insoluble dans l'eau, l'éther de pétrole et l'alcool froid, soluble dans l'alcool chaud et l'éther, très soluble dans l'acétone et le chloroforme.

F : 73°

Analyse $C_{18}H_{19}O_3NCl_2$ (368), Calc. % : C 58,69 H 5,16 N 3,80
 Tr : 58,54 5,20 3,86

N — (DIPHENOXYACETYL) N' — (p-CHLOROPHENYL)
 PIPERAZINE



Cette molécule est, dans la série de l'acide diphénoxyacétique, la plus délicate à préparer.

Malgré des conditions opératoires aussi constantes que possible, les résultats sont assez peu reproductibles et les rendements de la réaction, toujours faibles, ne dépassent pas 30 % de la théorie.

L'amine utilisée, N-(parachlorophényl) pipérazine, est préparée extemporanément par décomposition de son chlorhydrate à l'aide de lessive de soude, extraction par l'éther, lavage de cette solution étherée à l'eau, puis séchage sur sulfate de sodium anhydre.

L'évaporation ultérieure de l'éther laisse l'amine sous forme d'un résidu cristallisé.

Le produit d'estérification de 12,2 g (0,05 mole) d'acide diphénoxyacétique par l'alcool éthylique en présence de diméthoxy-2,2 propane est additionné de 20 g (0,10 mole + 5 %) de N-(p-chlorophényl) pipérazine en solution dans le minimum d'alcool absolu.

Le mélange est abandonné pendant 48 heures à la température ordinaire, puis chauffé 2 heures à reflux.

L'amide cristallise ordinairement après 12 heures de refroidissement à la glacière.

Ce sont de belles aiguilles blanches que l'on recueille et purifie dans l'acétate d'éthyle par recristallisation.

Rendement : 30 % de la théorie.

PROPRIETES.

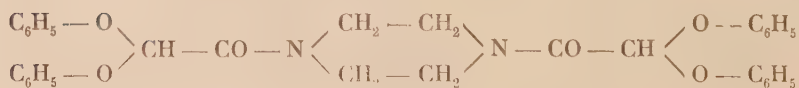
Aiguilles blanches contenant une molécule d'eau de cristallisation, insolubles dans l'éther, l'acétate d'éthyle et l'acétone froids ; peu solubles à la température ordinaire dans l'alcool éthylique, solubles dans l'eau acidulée et le chloroforme, très solubles à chaud dans l'alcool, l'acétone et l'acétate d'éthyle.

F : 126°

Analyse : $C_{24}H_{25}O_4N_2Cl$ (422), Calc. % : C 65,45 H 5,68 N 6,36
Tr : 65,35 5,74 6,58

OH₂ (méthode de Karl FISCHER) : Calc. % : 4,26
Tr : 4,48

N, N' — BIS — (DIPHENOXYACETYL) PIPERAZINE



On chauffe pendant deux heures à reflux, 13 g de pipérazine avec le diphénoxyacétate d'éthyle obtenu à partir de 12,2 g d'acide diphénoxyacétique (0,05 mole).

Par refroidissement, traitement de la solution par un excès d'eau distillée, puis acidification à l'aide d'acide chlorhydrique dilué au 1/20^e, l'amide se sépare sous forme d'un solide blanc jaunâtre, mi-cristallisé mi-amorphe.

On le recueille par filtration et le purifie par précipitation par l'éther de pétrole de sa solution dioxannique.

Rendement en produit brut : 51 % de la théorie.

PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, soluble dans le chloroforme, l'acétone et l'alcool.

F : 138°

Analyse : C₃₂H₃₀O₆N₂ (550), Calc. % : C 69,81 H 5,45 N 5,09
Tr : 69,13 5,98 4,91

B. Acide hydroxamique.

ACIDE DIPHÉNOXYACETOHYDROXAMIQUE



Nous avons tenté de préparer ce corps à partir du diphénoxyacétate d'éthyle par réaction à chaud de l'hydroxylamine libérée extemporanément de son chlorhydrate dans le milieu réactionnel à l'aide de la quantité correspondante d'acétate de potassium.

Mais cette méthode ne nous a pas donné de résultat favorable.

La technique que nous décrivons utilise une matière première différente : le diphénoxyacétamide.

Dans un ballon de 50 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux, sont placés 4,86 g (0,02 mole) de diphénoxyacétamide, 3,92 g (0,04 mole) d'acétate de potassium, 2,76 g (0,04 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 15 cm³ d'alcool éthylique absolu.

Le mélange est chauffé pendant 2 heures à ébullition au bain-marie bouillant ; des vapeurs d'ammoniac se dégag-

gent par le haut du réfrigérant et la solution donne une coloration rouge violacé par addition de perchlorure de fer.

On laisse refroidir et verse le mélange dans 30 cm³ d'eau distillée.

Il se forme aussitôt un précipité qui reste en suspension et que l'on extrait à l'éther.

L'éther laisse par évaporation un résidu huileux qu'on dissout dans l'alcool éthylique. Par addition ménagée d'eau distillée et grattage énergique, on obtient un précipité cristallisé qui est essoré, lavé à l'aide d'une solution diluée de carbonate disodique et purifié par cristallisation dans l'eau.

Après séchage dans le vide sur acide phosphorique, il pèse 3 g soit 59 % du poids théorique calculé sur le diphénoxyacétamide mis en jeu.

PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'éther de pétrole et l'eau froide, très peu solubles dans l'éther, solubles dans l'alcool, très solubles dans l'acétone et le chloroforme.

F : 109°

Analyse : C ₁₄ H ₁₃ O ₄ N (259),	Calc. % :	C 64,86	H 5,02	N 5,40
	Tr	64,75	4,96	5,58

DEUXIÈME PARTIE

DÉRIVÉS

DE L'ACIDE BIS-(CHLORO-4 PHÉNOXY) ACÉTIQUE

Comme nous l'avons souligné dans la première partie de ce travail, cette série de corps ne semble avoir été jusqu'alors l'objet d'aucune recherche. Nous n'avons trouvé dans la littérature que l'acide déjà décrit : ses esters et chlorure ne paraissent pas avoir été synthétisés.

Les matières premières utilisées pour nos préparations sont le chlorure de bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle et le bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle.

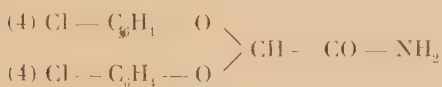
Mais, comme pour les synthèses des dérivés d'acide diphénoxyacétique, ces produits de départ ont été utilisés à l'état brut : leur séparation par distillation étant difficile et nécessitant l'usage de vide poussé.

En conséquence, les rendements indiqués pour nos différentes préparations sont calculés par rapport à la quantité d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique mise en jeu.

Amides.

a) Amide non substitué.

BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETAMIDE



Dans un ballon de 50 cm³ auquel est adapté un réfrigérant à reflux sont versés 25 cm³ de chlorure de thionyle. On ajoute par fractions successives 10 g d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique et le mélange est chauffé 3 heures à ébullition.

Après refroidissement, on le verse lentement et tout en agitant dans 50 cm³ d'ammoniaque commerciale contenu dans un vase conique d'Erlenmeyer énergiquement refroidi dans un mélange glace et sel. L'amide précipite et se rassemble au fond du récipient sous forme d'un magma amorphe blanc jaunâtre qui cristallise par grattage.

Après séparation et lavage à l'eau distillée jusqu'à disparition de toute odeur ammoniacale le bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide est purifié par cristallisation dans l'éthanol dilué à 40 %.

Le rendement s'élève à 60 % de la théorie.

PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau et la ligroïne, soluble dans l'éther et l'alcool, très soluble dans l'acétone et le chloroforme.

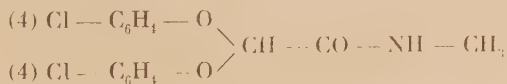
F : 100°

Analyse : C₁₄H₁₁O₃NCl₂ (312), Calc. % : C 53,84 H 3,52 N 4,48
Tr : 54,08 3,69 4,68

b) Amides monosubstitués.

Amides préparés selon le procédé B

N — METHYL BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETAMIDE



Le chlorure d'acide obtenu à partir de 15,6 g (0,05 mole) d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique est mis en solution dans le benzène et maintenu à zéro degré par un mélange réfrigérant. On y verse goutte à goutte, tout en agitant mécaniquement, 3,4 g (0,10 mole + 10 %) de monométhylamine en solution aqueuse à 40 %.

L'agitation est maintenue encore une heure après la fin de réaction, puis le mélange réfrigérant est enlevé et on laisse la température revenir à 20°.

Le benzène est ensuite évaporé sous vide, le résidu lavé à l'eau froide, puis recristallisé dans le méthoxy-2 éthanol dilué à 5%.

Rendement 55 % de la théorie.

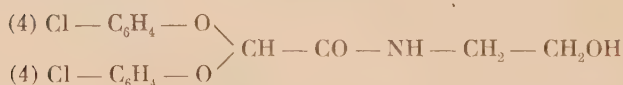
PROPRIETES.

Aiguilles blanches, solubles dans l'éther, insolubles dans l'eau, le chloroforme et l'éther de pétrole, peu solubles à froid dans l'alcool et l'acétone, solubles à chaud.

F : 126-127°

Analyse : $C_{15}H_{13}O_3NCl_2$ (326), Calc. % : C 55,21 H 3,98 N 4,29
Tr : 55,37 4,06 4,38

N — (β — HYDROXYETHYL) BIS — (CHLORO-4 PHENOXY)
ACETAMIDE



Nous avons préparé ce corps de la même manière que le N-méthyl bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide, à partir de 15,6 g (0,05 mole) d'acide et 6,7 g (0,10 mole + 10 %) de monoéthanolamine : la réaction d'amidification ayant lieu au sein du chloroforme.

Après évaporation du solvant, le résidu est repris par le méthanol bouillant.

La solution méthanolique, une fois refroidie, est versée dans trois à quatre fois son volume d'eau distillée ; elle laisse précipiter une masse pâteuse que l'on essore, lave à l'aide d'une solution aqueuse diluée de carbonate de sodium, puis plusieurs fois à l'eau pure.

On achève sa purification par cristallisations successives dans l'alcool éthylique dilué à 40 %.

Rendement : 61 % de la théorie.

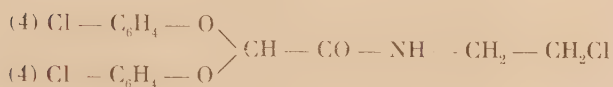
PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau et la ligroïne, très peu soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool et l'acétone, peu soluble dans le chloroforme.

F : 121°5

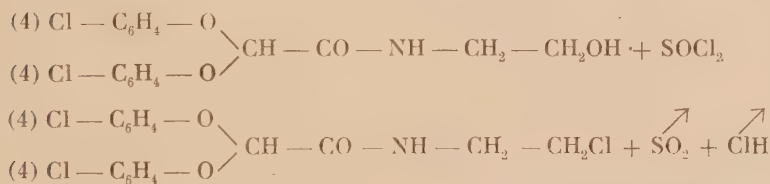
Analyse : $C_{16}H_{15}O_4NCl_2$ (356), Calc. % : C 53,93 H 4,21 N 3,93
Tr : 53,84 4,42 4,04

N - (β — CHLORETHYL) BIS — (CHLORO-4 PHENOXY)
ACETAMIDE



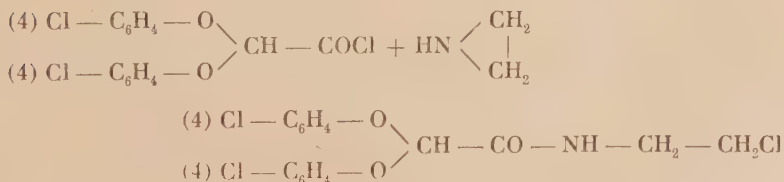
Nous avons obtenu ce corps selon deux méthodes différentes :

1° soit par action du chlorure de thionyle sur l'amide-alcool précédent :



2° soit directement à partir du chlorure de bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle et de l'éthylène imine.

L'expérience montre, en effet, que même dans la glace, cette réaction est vive et provoque toujours l'ouverture du cycle de l'éthylène imine avec formation de l'amide chloré en position Béta par rapport au carbonyle :



1^{re} MÉTHODE.

Action du chlorure de thionyle sur l'amide-alcool.

Dans un vase conique d'Erlenmeyer d'une contenance de 25 cm³ et bouché émeri sont versés 10 cm³ de chlorure de thionyle, puis 2 g de l'amide-alcool.

La dissolution est instantanée et s'accompagne d'un abaissement sensible de la température.

Quand le dégagement gazeux a cessé, le récipient est bouché et le mélange réactionnel abandonné 4 heures à la température ordinaire.

Puis l'excès de chlorure de thionyle est chassé sous vide ou par évaporation sous hotte à 20°.

Le résidu obtenu, plus ou moins pâteux et jaunâtre, est lavé à l'eau froide et purifié par cristallisation dans le méthanol.

On obtient 2,3 g de corps pur, soit 88 % de la théorie.

Analyse : C₁₆H₁₄O₃NCl₃ (374), Calc. % : C 51,33 H 3,74 N 3,74
Tr : 51,37 3,74 3,90

2^e MÉTHODE.

Action de l'éthylène imine sur le chlorure de bis-(chloro-4 phénory) acétyle.

Le chlorure brut obtenu à partir de 10,3 g d'acide correspondant est dissous dans l'acétate d'éthyle.

La solution est traitée à 0° par 2,8 g d'éthylène imine en solution dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle.

L'agitation est maintenue 1/2 heure après la fin de l'addition, puis on laisse le mélange revenir à la température ordinaire.

Après 2 heures, l'acétate d'éthyle est éliminé sous vide et le résidu recristallisé dans le méthanol ou l'alcool à 95°.

Rendement : 71 % de la théorie.

Analyse : C₁₆H₁₄O₃NCl₃ (374), Calc. % : C 51,33 H 3,74 N 3,74
Tr : 51,29 3,77 3,84

PROPRIETES.

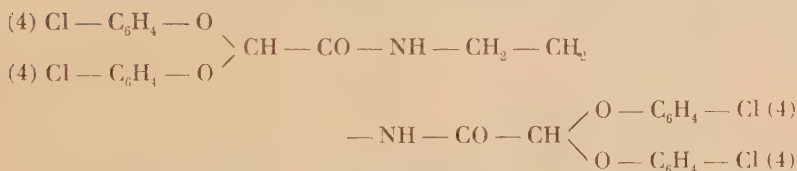
Cristaux blancs insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole, peu solubles à froid dans l'alcool éthylique, très solubles à chaud, solubles dans l'acétone et le chloroforme, moins solubles dans l'éther.

F : 114°

Si l'on évalue les rendements des deux réactions par rapport à l'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique utilisé, ils sont respectivement de 53 et 71 %.

La seconde méthode est donc préférable.

N, N' — DI [BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETYL]
ETHANEDIAMINE



On verse lentement 5 g d'éthylène diamine (gros excès) dans le chlorure d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle préparé à partir de 6,2 g (0,02 mole) d'acide correspondant.

Après 4 heures de contact à la température ordinaire, le solvant est évaporé sous vide et le résidu de diamide, après lavage à l'eau, est recristallisé dans l'alcool éthylique absolu.

Rendement : 58 % de la théorie.

PROPRIETES.

Aiguilles, insolubles dans l'eau, l'éther et l'alcool froids, solubles dans l'acétone et le chloroforme.

F : 170-171°

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}_4$ (650), Calc. % : C 55,38 H 3,69 N 4,30
Tr : 55,12 3,84 4,55

Amides préparés selon le procédé B

BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETYLUREE



15,6 g (0,05 mole) d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique sont transformés en chlorure suivant la technique habituelle. Le résidu après élimination du chlorure de thionyle est dissous dans le chloroforme, additionné de 15 g (0,25 mole) d'urée et chauffé 2 heures à reflux. Après élimination du chloroforme par évaporation dans le vide, le résidu est lavé à l'eau, puis dissous dans l'alcool éthylique chaud. L'addition d'eau distillée précipite l'amide sous forme d'un insoluble huileux qu'on extrait à l'éther.

Les cristaux obtenus par évaporation de l'éther sont purifiés dans un mélange méthanol-eau à 60 %.

Le rendement en corps pur est de 50 % de la théorie.

PROPRIETES.

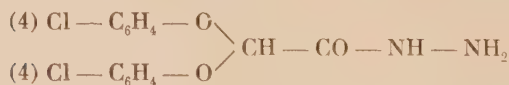
Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, très solubles dans l'acétone, l'éther et le chloroforme.

F : 133°

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$ (355), Calc. % : C 50,70 H 3,35 N 7,88
Tr : 50,85 3,47 7,80

Amides préparés selon le procédé C

BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETHYDRAZIDE



Le bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle nécessaire à la synthèse est préparé selon la technique décrite dans notre premier chapitre traitant de l'obtention des matières premières. Sa purification est faite sommairement sans être complétée par une distillation sous vide.

4 g de bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle sont traités à la température ordinaire par un mélange de 10 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 90 % et 10 cm³ d'alcool éthylique absolu. Il se forme aussitôt une bouillie cristal-

line qui, après quelques heures, est essorée et lavée à l'eau froide.

Le filtrat alcoolique, traité par un excès d'eau distillée froide ne fournit que quelques cristaux de bis-(chloro-4 phénoxy) acéthydrazide. Après recristallisation dans l'alcool éthylique dilué à 40 % on obtient 3,72 g de corps pur (rendement pratiquement théorique).

Ce rendement est exprimé par rapport au bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle.

PROPRIETES.

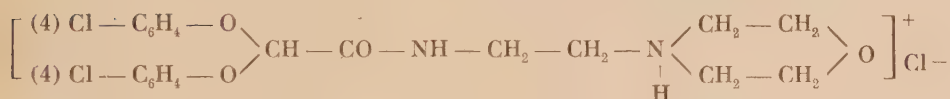
Belles aiguilles blanches insolubles dans l'eau et la ligroïne, très peu solubles dans l'éther, peu solubles à froid dans l'alcool éthylique, mais très solubles à chaud ; solubles dans l'acétone, le chloroforme, le benzène.

F : 140°

Analyse : $C_{14}H_{12}O_3N_2Cl_2$ (327), Calc. % : C 51,37 H 3,66 N 8,56
Tr : 51,40 3,76 8,46

Amides préparés selon le procédé D

CHLORHYDRATE DE N—(N—ETHYLMORPHOLINYL)
DI-p-CHLOROPHENOXYACETAMIDE



Nous avons tenté cette préparation à partir du chlorure de bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle et de la N-(2-aminoéthyl) morpholine. Mais si la réaction semblait avoir lieu, il ne nous a pas été possible d'isoler sous forme cristallisée le chlorhydrate de l'amide cherché, pas plus d'ailleurs que l'amide basique correspondant. En dépit de nombreux traitements, l'un et l'autre restaient invariablement sous forme huileuse.

La méthode générale de formation des morpholino-éthylamides décrite par BOST et MULLEN (15) est celle que nous avons utilisée.

Elle consiste en un chauffage de deux heures à ébullition de quantités équimoléculaires d'ester éthylique de l'acide correspondant et de N-(2-aminoéthyl) morpholine.

(15) R. W. BOST et L. V. MULLEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, 73, 1967.

Par refroidissement, l'amide se présente sous forme d'une huile très épaisse incristallisable même par grattage et conservation à -3° . C'est alors que nous nous sommes aperçu d'un fait curieux : le chlorhydrate de N-(N-éthylmorpholinyl) di-p-chlorophénoxyacétamide brut a un coefficient de partage en faveur du chloroforme, alors que l'inverse se produit quand le sel est pur.

Par traitement avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, le mélange réactionnel fournit simultanément les chlorhydrates d'amide et d'amine restés en excès. Seul le second est soluble dans ce milieu alors que le premier est extrait par le chloroforme et ainsi suffisamment purifié, cristallisé par évaporation du solvant.

3,41 g (0,01 mole) de bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle sont chauffés 2 heures à reflux avec 1,4 g de N-(2-aminoéthyl) morpholine (0,01 mole + 10 %).

Après refroidissement, le mélange est repris par de l'eau chlorhydrique (solution à 10 %) et épuisé par le chloroforme.

La phase chloroformique après lavage à l'eau distillée, puis séchage sur sulfate de sodium anhydre laisse par évaporation un résidu mal cristallisé mais solide qu'on purifie par cristallisations successives alternativement dans le dioxanne et l'acétate d'éthyle.

Le rendement en produit ayant subi cinq recristallisations atteint 48 % de la théorie.

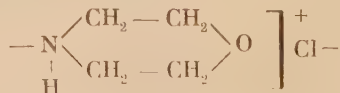
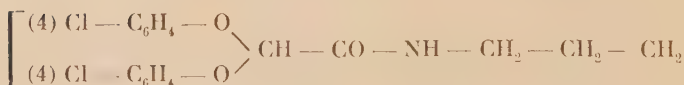
PROPRIETES.

Le chlorhydrate de N-(N-éthylmorpholinyl) di-p-chlorophénoxyacétamide se présente sous forme d'un solide blanc d'aspect cotonneux soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone et le chloroforme mais insoluble dans l'éther.

F : 122°

Analyse : $C_{20}H_{23}O_4Cl_2N_2$ (461), Calc. % : C 52,06 H 4,99 N 6,07
Tr : 52,13 5,10 6,15

CHLORHYDRATE DE N — (N — PROPYLMORPHOLINYL) DI-p-CHLOROPHENOXYACETAMIDE



Nous avons préparé ce corps de la même manière que le précédent en chauffant 2 heures à ébullition 3 g de bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle et 2 g de N-(3-aminopropyl) morpholine.

Sa purification est assez laborieuse.

Après 2 ou 3 jours de contact à -5° , le mélange est repris par l'acide chlorhydrique à 10 %. Le chlorhydrate de l'amide se sépare sous forme d'une huile insoluble, très visqueuse, mêlée à l'excès de bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle non entré en réaction.

On le triture dans de l'eau alcalinisée au carbonate de sodium, puis le dissout dans le chloroforme.

Sa solution chloroformique après séchage sur sulfate de sodium anhydre est saturée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec, puis le solvant est évaporé sous vide. Il laisse un résidu solide, blanc jaunâtre du chlorhydrate de l'amide.

On le purifie par cristallisation dans le dioxanne ou l'acétate d'éthyle. Le rendement atteint 50 % de la théorie.

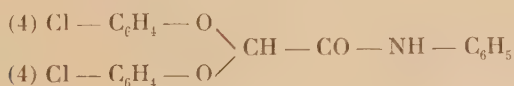
PROPRIETES.

Cristaux blancs solubles dans l'eau et le chloroforme, insolubles dans l'éther.

F : 159°

Analyse : $C_{21}H_{25}O_4N_2Cl_3$ (475), Calc. % : C 53,05 H 5,26 N 5,89
Tr : 53,05 5,28 5,86

N — PHENYL BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETAMIDE



La manière la plus simple de préparer cet anilide consiste en un chauffage à reflux de l'acide correspondant avec un excès d'aniline.

25,6 g d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique sont dissous dans 22 g d'aniline pure au cours d'une ébullition de 3 heures à reflux.

Après refroidissement l'excès d'aniline est éliminé de la solution par un lavage prolongé à l'acide chlorhydrique dilué à 10 %, puis à l'eau pure.

Le résidu est dissous dans l'alcool éthylique chaud. Par addition d'un excès d'eau, la solution se prend en une

masse d'aiguilles blanches qu'on essore et purifie dans l'alcool dilué à 50 %.

Le rendement atteint 73 % de la théorie.

PROPRIETES.

Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool éthylique, l'éther et le chloroforme, moins solubles dans le benzène, beaucoup plus solubles à chaud dans l'éthanol.

F : 121°

Analyse : $C_{20}H_{15}O_3NCl_2$ (388), Calc. % : C 61,85 H 3,86 N 3,60
Tr : 61,65 3,79 3,84

c) Amides disubstitués.

Amide préparé selon le procédé A

N — PHENYL N' — BIS — (CHLORO-4 PHENOXY)
ACETYLPIPERAZINE



Dans un ballon tricol de 100 cm³ muni d'un agitateur central d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome est placée la solution chloroformique de chlorure de bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle provenant de 15,6 g (0,05 mole) de l'acide correspondant.

Dans ce mélange, maintenu à zéro degré dans la glace pilée, on fait tomber goutte à goutte et en agitant, une solution chloroformique de 9 g de phényl-1 pipérazine (0,05 mole + 10 %).

On laisse encore une heure dans le mélange réfrigérant tout en continuant l'agitation, puis deux à trois heures à la température ordinaire. Au bout de ce temps, le mélange s'est pris en une masse pâteuse que l'on essore. Les cristaux séparés sont dissous dans le minimum d'eau distillée et hydrolysés par addition d'une solution diluée de carbonate disodique jusqu'à réaction franchement alcaline.

L'amide qui se sépare sous forme cristallisée est recueilli sur un entonnoir de BÜCHNER, lavé à l'eau et purifié dans l'acétone diluée à 90 %.

Rendement : 55 % de la théorie.

PROPRIETES.

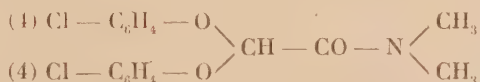
Poudre cristalline blanche, insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool éthylique froid, soluble dans l'acétone et le chloroforme.

F : 146°

Analyse : $C_{24}H_{22}O_3N_2Cl_2$ (457), Calc. % : C 63,02 H 4,81 N 6,12
Tr : 63,47 5,17 6,33

Amide préparé selon le procédé B

N — DIMETHYL BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETAMIDE



Le chlorure de bis-(chloro-4 phénoxy) acétyle, obtenu à partir de 15,6 g (0,05 mole) d'acide, est dissous dans l'acétate d'éthyle et traité lentement à zéro degré, par 4,50 g (0,10 mole) de diméthylamine dilués dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle.

Après une heure de contact, on laisse le mélange revenir à la température ordinaire et le solvant est éliminé par évaporation sous vide.

Le résidu est repris par de l'alcool éthylique bouillant.

L'addition d'eau distillée précipite l'amide sous forme d'une poudre cristalline blanche qu'on essore et purifie par cristallisation dans le méthanol aqueux à 50 %.

Le rendement en corps pur est de 57 % de la théorie.

PROPRIETES.

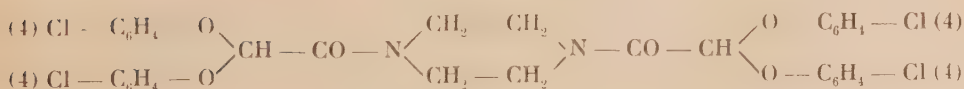
Cristaux en aiguilles, blancs, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'acétone et le chloroforme, peu solubles dans l'éther de pétrole.

F : 89°

Analyse : $C_{16}H_{15}O_3NCl_2$ (340), Calc. % : C 56,47 H 4,41 N 4,11
Tr : 56,49 4,49 4,35

Amide préparé selon le procédé B'

N, N' — DI — [BIS — (CHLORO-4 PHENOXY) ACETYL]
PIPERAZINE



Cette synthèse a été faite sur le modèle de la précédente, en milieu chloroformique, et à partir de 9,3 g (0,03 mole) d'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique et 5,6 g de pipérazine (0,06 mole + 10 %).

La réaction est d'abord modérée par refroidissement dans un mélange glace-sel puis terminée par une ébullition de deux heures au bain-marie bouillant.

Le solvant est ensuite éliminé par évaporation. Il laisse un résidu solide qu'on lave à l'eau puis à l'éther et recristallise dans l'isobutanol.

Rendement : 42 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs, solubles dans le chloroforme et l'acétone bouillants ; peu solubles dans l'acétone froid ; insolubles dans l'éther et l'alcool éthylique froid.

F : 194°

Analyse : $C_{32}H_{26}O_6N_2Cl_4$ (676),	Calc. % : C 56,80 H 3,84 N 4,14
Tr :	57,49 4,08 4,20

TROISIÈME PARTIE

DÉRIVÉS

DE L'ACIDE BIS-(DICHLORO-2,4 PHÉNOXY) ACÉTIQUE

Parmi les corps dont nous décrirons la synthèse et les propriétés chimiques au cours de cette troisième partie, aucun ne semble connu.

Seul est mentionné, dans la littérature, une des matières premières que nous avons utilisée pour nos préparations : le « bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle ».

Cet ester ne constitue d'ailleurs pas notre matériel de travail essentiel, la plupart des dérivés dont nous parlerons ont été obtenus à partir du chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle que nous avons décrit dans notre premier chapitre.

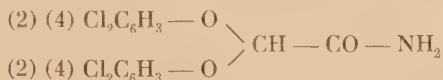
Comme dans les séries des acides bis-(chloro-4 phénoxy) acétique et diphénoxyacétique nos rendements en corps purs seront exprimés par rapport à la quantité d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique utilisée au départ.

I. — COMPOSES AZOTES

A. Amides.

a) Amide non substitué.

BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



On chauffe pendant trois heures à reflux une solution de 12 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique dans 25 cm³ de chlorure de thionyle. Après refroidissement, ce mélange est versé lentement dans 50 cm³ de solution commerciale d'ammoniaque maintenus à zéro degré dans de la glace pilée.

L'amide précipite sous forme d'un solide blanchâtre, en masse plus ou moins fortement agglomérée qu'on sépare par filtration ; on le lave à l'eau pure et le recristallise dans l'alcool éthylique absolu.

On obtient 7,4 g de corps pur, soit 62 % du poids théorique.

PROPRIETES.

Aiguilles blanches insolubles dans l'eau et l'alcool éthylique froid. Peu solubles dans l'éther, le chloroforme et l'acétone. Très solubles à chaud dans l'alcool.

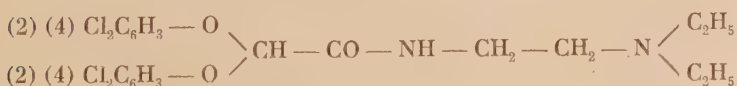
F : 145°

Analyse : C₁₄H₉O₃NC₂Cl₄ (381), Calc. % : C 44 H 2,36 N 3,60
Tr : 44,20 2,45 3,77

b) Amides monosubstitués.

Amides préparés selon le procédé A

N — DIETHYLAMINOETHYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



Un ballon tricol de 100 cm³ muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome est refroidi à zéro degré par un mélange glace-sel.

On y verse successivement la solution dans l'acétate d'éthyle du chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle formé à partir de 8 g d'acide correspondant, puis goutte à goutte un mélange de 3.1 g de diéthylaminoéthylamine et 5 cm³ d'acétate d'éthyle.

L'agitation est maintenue une heure après la fin de la réaction. Puis on enlève le mélange réfrigérant et après deux à trois heures de repos à la température ordinaire la solution est évaporée sous vide jusqu'à siccité.

Le résidu obtenu est dissous dans le minimum d'eau distillée et hydrolysé par addition ménagée d'une solution diluée de carbonate disodique.

L'amide se sépare sous forme d'un insoluble huileux qu'on extrait à l'éther. L'éther est ensuite éliminé dans le vide et le résidu, repris par le méthanol, cristallise ordinairement par addition d'eau pure et grattage énergique.

Il est parfois nécessaire de répéter plusieurs fois cette dernière opération (précipitation à l'eau de la solution alcoolique et extraction à l'éther) pour obtenir une cristallisation de l'amide.

La purification s'achève dans le méthanol dilué. On obtient 6 g de corps pur, soit 60 % de la théorie.

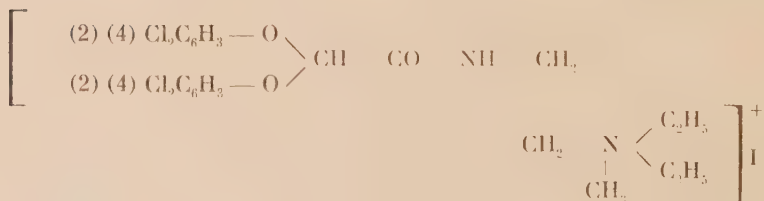
PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'eau pure, plus solubles dans l'eau acidulée, très peu solubles dans l'éther de pétrole, solubles dans l'éther, l'alcool éthylique, l'acétone et le chloroforme.

F : 75°

Analyse : C₂₀H₂₂O₃N₂Cl₄ (480), Calc. % : C 50,00 H 4,58 N 5,83
Tr : 50,06 4,65 6,05

iodo METHYLATE DE N — DIETHYLAMINOETHYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



On chauffe deux heures à ébullition 0,36 g (0,0025 mole) d'iodure de méthyle avec une solution saturée de 1,20 g (0,0025 mole) de l'amide précédent dans le chloroforme.

La solution froide est traitée par l'éther anhydre : il se forme aussitôt un précipité cristallisé et blanc qu'on essore et purifie par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Le rendement est de 65 % de la théorie après deux recristallisations.

PROPRIETES.

Cristaux blancs jaunâtres, insolubles dans l'eau et l'éther, solubles dans l'alcool, très solubles dans l'acétone et le chloroforme.

F : 126°

Analyse : $C_{21}H_{25}O_3N_2Cl_4$ (622), Calc. % : C 40,51 H 4,01 N 4,50
Tr : 40,52 4,09 4,50

N — (N — PROPYLMORPHOLINYL
BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



4,3 g de N-(3-aminopropyl) morpholine, en solution chloroformique, sont ajoutés lentement dans le chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle préparé à partir de 11,5 g d'acide correspondant dissous dans le chloroforme et refroidi à zéro degré.

Après évaporation du solvant, le résidu repris par une solution diluée de carbonate disodique est extrait à l'éther.

L'amide isolé par évaporation de l'éther se présente sous forme d'une huile plus ou moins visqueuse et jaune qu'on reprend par de l'alcool méthylique bouillant. Après refroidissement, la précipitation par l'eau distillée permet de recueillir l'amide sous forme d'un solide blanc, très mal cristallisé qu'on sèche sous vide phosphorique et recristallise dans l'éther de pétrole.

Après cinq cristallisations, le rendement en corps pur est de 30 % de la théorie.

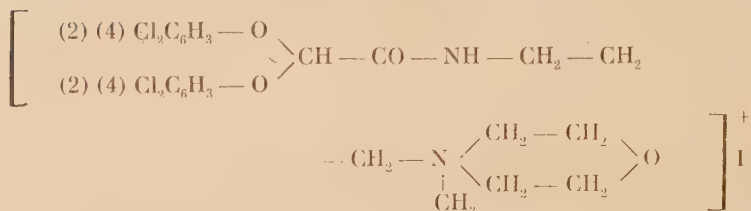
PROPRIETES.

Cristaux blancs très solubles dans le chloroforme, l'acétone, l'éther et l'alcool ; insolubles dans l'eau ; solubles en milieu acidulé.

F : 61-62°

Analyse : $C_{21}H_{22}O_4N_2Cl_4$ (508), Calc. % : C 49,60 H 4,33 N 5,51
Tr : 49,59 4,19 5,61

iodo METHYLATE DE N — (N — PROPYLMORPHOLINYL)
BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



1,27 g (0,0025 mole) de l'amide précédent en solution dans le minimum de chloroforme sont additionnés de 0,36 g (0,0025 mole) d'iode de méthyle et chauffés 2 heures à ébullition.

Il se forme par refroidissement une bouillie cristalline qui est essorée après quelques minutes. Les cristaux sont lavés à l'éther anhydre et recristallisés dans l'alcool éthylique absolu.

On obtient 1,32 g de corps pur (83 % de la théorie après deux cristallisations).

PROPRIETES.

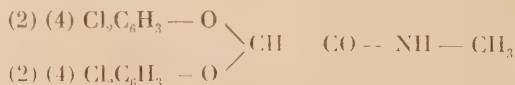
Cristaux blancs, en aiguilles, insolubles dans l'éther ; très peu solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone.

F : 181°

Analyse : $C_{22}H_{25}O_4N_2Cl_4I$ (650), Calc. % : C 40,61 H 3,84 N 4,30
Tr : 40,72 3,80 4,21

Amides préparés selon le procédé B

N — METHYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACÉTAMIDE



Dans un ballon plongé dans un mélange glace-sel, on place le chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle préparé à partir de 19,1 g (0,05 mole) de l'acide correspondant et dissous dans le minimum d'acétate d'éthyle,

on ajoute peu à peu et en agitant 3,4 g (0,10 mole + 10 %) de monométhylamine en solution aqueuse à 40 %.

On laisse encore une heure dans le mélange réfrigérant tout en continuant l'agitation. Au bout de ce temps, le milieu réactionnel s'est pris en une masse pâteuse que l'on débarrasse de l'excès de solvant par évaporation sous vide.

Le résidu est lavé à l'eau froide puis recristallisé dans l'alcool éthylique absolu.

Le rendement de la réaction est de 48 % de la théorie.

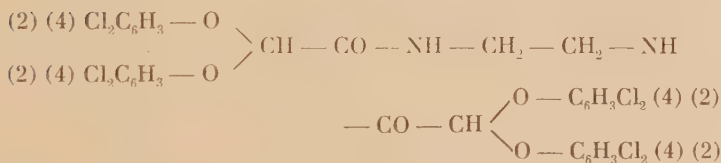
PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles à froid dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Peu solubles dans l'éther et le chloroforme. Très solubles dans l'éthanol et l'acétone bouillants.

F : 185°

Analyse : $C_{15}H_{11}O_3NCl_4$ (395), Calc. % : C 45,50 H 2,78 N 3,54
Tr : 45,44 2,90 3,52

N, N' — DI. [BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETYL]
ETHANEDIAMINE



Le chlorure d'acide obtenu à partir de 5 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique est dissous dans le minimum de chloroforme et cette solution est maintenue à zéro degré par un mélange réfrigérant. On y verse, goutte à goutte et en ayant soin d'agiter, une solution chloroformique de 3,5 g d'éthylène diamine dans 5 cm³ de chloroforme.

L'agitation est maintenue une heure après la fin de la réaction, puis le mélange réfrigérant est enlevé et on laisse la température revenir à 20°.

Le chloroforme est ensuite éliminé sous vide. Le résidu obtenu après lavage à l'eau est dissous dans l'alcool à 95° bouillant.

L'addition d'eau distillée provoque la séparation de l'amide sous forme de cristaux qu'on essore et recristallise dans l'isobutanol.

On obtient 3 g de corps pur, soit 60 % du poids théorique.

PROPRIETES.

Poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau, la ligroïne et l'alcool éthylique froid, très peu soluble dans l'éther et l'acétone, soluble dans le chloroforme, l'alcool éthylique et l'acétone bouillants.

F : 177°

Analyse : $C_{30}H_{20}O_6N_2Cl_8$ (788), Calc. % : C 45,68 H 2,53 N 3,55
Tr : 45,71 2,54 3,68

N — (β — HYDROXYETHYL) BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY)
ACETAMIDE



4,8 g (0,08 mole) de monoéthanolamine diluée dans l'acétate d'éthyle sont versés goutte à goutte dans le chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle provenant de 15,2 g (0,04 mole) d'acide correspondant et dont la solution dans l'acétate d'éthyle est refroidie dans un mélange glace et sel marin.

Après une heure de contact à 20°, le solvant est évaporé à l'air libre.

Il laisse un résidu mi-huileux, mi-solide qu'on extrait par l'alcool éthylique bouillant.

L'addition d'eau distillée précipite l'amide sous forme de cristaux blancs qu'on essore et purifie par recristallisation dans le méthanol aqueux à 80 %.

Le rendement est de 62 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs, en aiguilles, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole ; peu solubles dans l'éther ; solubles dans le chloroforme, l'acétone et l'alcool éthylique.

F : 120°

Analyse : $C_{16}H_{13}O_4NCl_4$ (425), Calc. % : C 45,17 H 3,06 N 3,29
Tr : 45,01 3,13 3,50

N — (β — CHLORETHYL) BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY)
ACETAMIDE



Devant l'impossibilité d'obtenir ce dérivé à partir du précédent par chloruration de l'hydroxyle sous l'action du chlorure de thionyle — sans provoquer la dégradation de l'édifice moléculaire — nous nous sommes proposé d'avoir recours à une méthode indirecte consistant en l'action de l'éthylène imine sur le chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle.

L'expérience a montré, en effet, que le cycle de l'éthylène imine est très fragile et s'ouvre invariablement au cours de cette réaction, même si toutes les précautions sont prises pour éviter une élévation de la température.

Le solvant utilisé pour la synthèse de l'amide est l'acétate d'éthyle.

Par évaporation, il laisse un résidu cristallisé que l'on reprend par l'éthanol bouillant.

Au sein de cette solution, se séparent par refroidissement de belles aiguilles blanches qu'on sèche sous vide.

Le rendement est assez faible : 31 % de la théorie.

PROPRIETES.

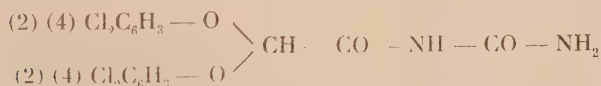
Cristaux blancs insolubles dans l'alcool, l'éther et la ligroïne, solubles dans le chloroforme, peu solubles à froid dans l'acétone, solubles à chaud.

F : 75°

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NCl}_5$ (443), Calc. % : C 43,34 H 2,70 N 3,16
Tr : 43,43 3,05 3,76

Amides préparés selon le procédé B'

BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETYLUREE



19 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique sont transformés en chlorure suivant la technique habituelle. Le résidu après élimination du chlorure de thionyle est

mis en solution dans le chloroforme et chauffé 2 heures à ébullition sous réfrigérant à reflux en présence de 15 g d'urée.

Après refroidissement, on sépare l'excès d'urée par filtration. On le lave successivement par de l'alcool, puis du chloroforme bouillants.

Ces solutions alcooliques et chloroformiques de lavage sont réunies au premier filtrat chloroformique et évaporées sous vide jusqu'à siccité.

Elles laissent un résidu cristallisé blanc qu'on lave par quelques cm³ d'éther de pétrole et purifie dans l'isobutanol.

Le rendement est de 50 % de la théorie.

PROPRIETES.

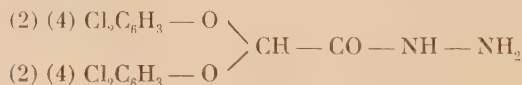
Cristaux blancs insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole. Peu solubles dans l'acétone, le chloroforme et l'éther, très peu solubles à froid dans l'alcool éthylique ; un peu plus solubles à chaud.

F : 181°

Analyse : C₁₅H₁₀O₄N₂Cl₄ (422), Calc. % : C 42,65 H 2,36 N 6,63
Tr : 42,58 2,34 6,43

Amide préparé selon le procédé C

BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETHYDRAZIDE



Un ballon de 100 cm³ contenant le produit d'estérification de 9,5 g (0,025 mole) d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique par l'alcool éthylique en présence de diméthoxy-2,2 propane est refroidi à zéro degré par un mélange glace-sel.

On ajoute lentement et en agitant un mélange de 30 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 90 % et 30 cm³ d'alcool éthylique absolu.

On enlève le bain de glace et après trois heures de chauffage au bain-marie bouillant, sépare par filtration les cristaux de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acéthydrazide formés dans le milieu.

Le filtrat est concentré sous vide et le résidu, traité par un excès d'eau distillée fournit un nouveau jet d'amide qu'on réunit au précipité déjà recueilli.

Tous ces cristaux, après lavage à l'eau distillée, sont purifiés par cristallisation dans l'alcool éthylique absolu.

Le rendement en produit pur atteint 72 % de la théorie.

PROPRIETES.

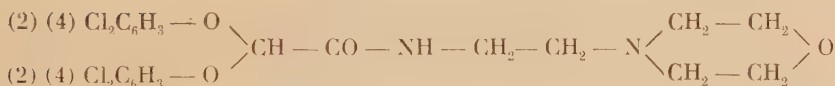
Aiguilles blanches, insolubles dans l'eau et l'éther ; très peu solubles à froid dans l'éthanol ; solubles dans le chloroforme et le benzène.

F : 174°

Analyse : $C_{14}H_{10}O_3N_2Cl_4$ (396), Calc. % : C 42,42 H 2,52 N 7,07
Tr : 42,44 2,64 7,36

Amides préparés selon le procédé D

N — (N — ETHYLMORPHOLINYL)
BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



On chauffe deux heures à reflux en présence de 5,20 g (0,04 mole) de N-(2-aminoéthyl) morpholine, le bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle brut préparé à partir de 15,2 g (0,04 mole) d'acide correspondant.

A froid, au bout de 24 à 48 heures, se séparent au sein du liquide de belles aiguilles blanches qu'on essore.

La liqueur mère traitée par un excès d'eau fournit une nouvelle quantité d'amide dont le degré de pureté est peu inférieur.

Tous ces cristaux sont recristallisés dans l'alcool, puis dans l'éthanol absolu.

Ils constituent, après trois cristallisations, 50 % du poids théorique.

PROPRIETES.

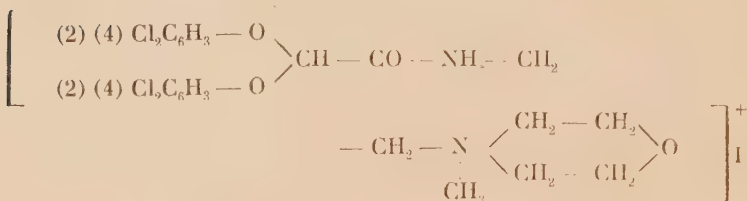
Cristaux blancs en paillettes brillantes solubles dans le chloroforme et l'eau acidulée ; très solubles dans l'acétone et l'alcool éthylique bouillants ; insolubles dans l'eau

froide et l'éthanol ; très peu solubles dans l'éther et l'acétone froid.

F : 111°

Analyse : $C_{20}H_{20}O_4N_2Cl_4$ (494), Calc. % : C 48,62 H 4,04 N 5,67
Tr : 48,85 4,24 5,84

iodo METHYLATE DE N — (N — ETHYLMORPHOLINYL)
BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



1,23 g (0,0025 mole) de l'amide précédent sont dissous dans le minimum de chloroforme et la solution, additionnée de 0,72 g (0,005 mole) d'iodure de méthyle pur, est portée 2 heures à ébullition sous réfrigérant à reflux muni d'un tube de garde au chlorure de calcium.

Après refroidissement, la solution est traitée par l'éther anhydre : il se forme aussitôt un précipité cristallisé et blanc qu'on essore, lave au chloroforme et purifie par cristallisation dans l'eau bouillante.

On obtient 0,6 g de corps pur (40 % de la théorie).

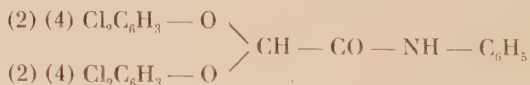
PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'eau et l'éther, l'alcool éthylique froid, solubles dans le chloroforme et l'acétone.

F : 130°

Analyse : $C_{21}H_{23}O_4N_2Cl_4$ (636), Calc. % : C 39,62 H 3,61 N 4,40
Tr : 39,78 3,50 4,46

N — PHENYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



On chauffe à reflux pendant 4 heures, 9,5 g d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique et la quantité d'aniline pure strictement nécessaire pour obtenir sa dissolution au cours de l'ébullition.

Après refroidissement, le mélange réactionnel se prend en une masse cristalline blanche qu'on essore, lave

soigneusement à l'acide chlorhydrique dilué à 10 % puis à l'eau pure et recristallise finalement dans l'alcool éthylique absolu.

Le rendement en produit pur est de 70 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs d'aspect cotonneux insolubles dans l'eau ; très peu solubles dans l'éther ; peu solubles à froid dans l'alcool éthylique ; solubles dans le chloroforme et le benzène ; très solubles dans l'alcool et le benzène bouillants.

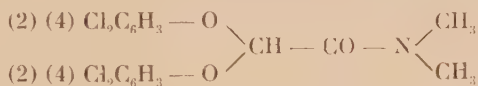
F : 157°

Analyse : $C_{20}H_{13}O_3NCl_4$ (457), Calc. % : C 52,51 H 2,84 N 3,06
Tr : 52,69 2,87 3,26

c) Amides disubstitués.

Amides préparés selon le procédé B

N — DIMETHYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



Un ballon tricol de 100 cm³ muni d'un agitateur central, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome est refroidi à zéro degré dans de la glace pilée.

On y verse la solution chloroformique du chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle obtenu à partir de 9,5 g (0,025 mole) d'acide correspondant, puis goutte à goutte et en agitant une solution de 2,5 g (0,05 mole + 10 %) de diméthylamine dans le chloroforme.

L'agitation est maintenue une heure après la fin de la réaction. Puis on enlève le mélange réfrigérant et après deux à trois heures de repos à la température ordinaire, la solution est évaporée sous vide jusqu'à siccité.

Le résidu est lavé à l'eau, puis à l'éther et enfin essoré. Après recristallisation dans l'éthanol absolu et l'acétone, l'amide est séché sous vide.

On obtient 6 g de produit pur, soit 60 % de la théorie.

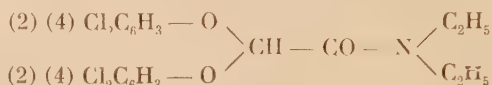
PROPRIETES.

Cristaux blancs plus ou moins opaques, très peu solubles à froid dans l'acétone et l'alcool éthylique ; insolubles dans l'eau, l'éther et l'éther de pétrole ; très solubles dans le chloroforme et l'alcool éthylique bouillant.

F : 153°

Analyse : $C_{16}H_{13}O_3NCl_4$ (409), Calc. % : C 46,94 H 3,17 N 3,42
Tr : 46,98 3,15 3,54

N — DIETHYL BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



Nous avons préparé ce corps à partir de 19,1 g (0,05 mole) d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique et 8,6 g (0,10 mole + 10 %) de diéthylamine en suivant la technique décrite pour l'amide diméthylé précédent.

Le solvant utilisé pour la réaction est l'acétate d'éthyle et après l'avoir éliminé par évaporation sous vide, on reprend le résidu par l'eau puis l'éther et le recristallise enfin dans l'alcool éthylique absolu.

Le rendement de la réaction s'élève à 50 % de la théorie.

PROPRIETES.

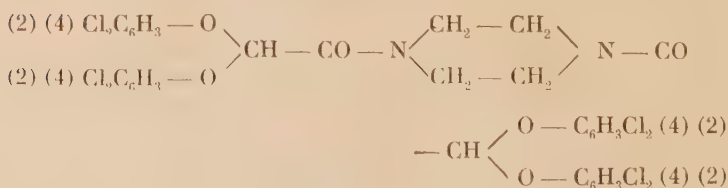
Cristaux blancs, insolubles dans l'eau, l'éthanol, l'acétone et l'éther. Solubles dans le chloroforme ; très solubles dans l'alcool éthylique et l'acétone bouillants.

F : 127°

Analyse : $C_{18}H_{17}O_3NCl_4$ (437), Calc. % : C 49,40 H 3,89 N 3,22
Tr : 49,39 3,89 3,23

Amide préparé selon le procédé B'

N, N' — DI [BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETYL] PIPERAZINE



9,5 g (0,025 mole) d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique sont transformés en chlorure correspondant par action du chlorure de thionyle selon la technique habituelle. Après distillation de l'excès de réactif, le résidu est dissous dans le chloroforme et additionné de 4,7 g de pipérazine cristallisée (0,05 mole + 10 %) : le mélange réactionnel s'échauffe alors brusquement, c'est pourquoi la réaction doit être effectuée dans la glace.

Après une heure de contact à zéro degré, le mélange est porté 2 heures à ébullition au bain-marie sous réfrigérant à reflux.

Par élimination du chloroforme on obtient alors un résidu cristallisé qu'on lave successivement à l'eau, puis à l'éther.

Il est enfin purifié par cristallisation dans le dioxanne.

Le diamide se forme avec un rendement de 52 % de la théorie.

PROPRIETES.

Ce sont des cristaux blancs, d'aspect cotonneux, d'une insolubilité déconcertante vis-à-vis de presque tous les solvants organiques.

Seuls les dissolvent à ébullition, et en faible quantité, le trichloréthylène et le dioxanne.

F : 243°

Analyse : $C_{32}H_{22}O_6N_2Cl_8$ (814), Calc. % : C 47,17 H 2,70 N 3,43
Tr : 47,37 2,93 3,32

Amides préparés selon le procédé D

N — DI — (β — HYDROXYETHYL)
BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY) ACETAMIDE



On chauffe deux heures au bain-marie 10,5 g (0,10 mole) de diéthanamine et le produit brut d'estérification de 19,1 g (0,05 mole) d'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique par l'éthanol en présence de diméthoxy-2,2 propane.

Il se forme par refroidissement une bouillie cristalline qui est essorée après quelques heures. Les cristaux sont lavés à l'éther et recristallisés dans le méthanol.

On obtient 10,5 g de corps pur (45 % de la théorie).

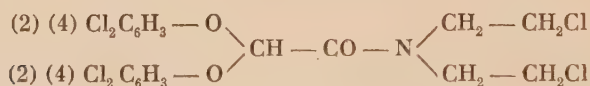
PROPRIETES.

Cet amide se présente sous forme d'une poudre cristalline, blanche, très peu soluble à froid dans l'acétone et l'éthanol ; insoluble dans l'éther et le chloroforme. Très soluble dans l'alcool éthylique bouillant.

F : 154°

Analyse : $C_{18}H_{17}O_5NCl_4$ (469), Calc. % : C 46,05 H 3,62 N 2,98
Tr : 45,96 3,66 3,07

N — DI (β — CHLORETHYL) BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY)
ACETAMIDE



Dans un vase conique d'une contenance de 50 cm³ sont versés 20 cm³ de chlorure de thionyle. On ajoute par fractions successives 5 g de l'amide précédent ayant subi au minimum une cristallisation dans le méthanol.

Quand le dégagement gazeux a cessé, le récipient est bouché et abandonné au repos pendant 4 heures à la température ordinaire.

L'élimination sous vide de l'excès de chlorure de thionyle permet d'obtenir un résidu cristallisé qu'on lave soigneusement à l'eau et purifie par cristallisations successives dans le méthanol.

Le rendement est de 77 % de la théorie.

PROPRIETES.

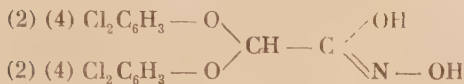
Aiguilles blanches, solubles dans l'acétone, l'éther et le chloroforme ; insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole.

F : 119°

Analyse : $C_{18}H_{15}O_5NCl_6$ (506), Calc. % : C 42,68 H 2,96 N 2,76
Tr : 42,63 3,07 2,86

B. Acide hydroxamique.

ACIDE BIS — (DICHLORO-2,4 PHÉNOXY) ACETOHYDROXAMIQUE



Nous avons réussi sa préparation aussi bien à partir du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle que du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide.

Dans les deux cas, nous avons opéré en milieu alcoolique par chauffage avec un excès d'hydroxylamine formée extemporanément dans le milieu réactionnel par action de son chlorhydrate sur l'acétate de potassium.

Préparation

à partir du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle.

8,2 g (0,02 mole) de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle, dissous dans 15 cm³ d'éthanol absolu, sont chauffés 3 heures à reflux avec 2,76 g (0,04 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 3,92 g d'acétate de potassium (0,04 mole).

On verse le mélange dans l'eau distillée : il précipite une huile jaune pâle qui se concrétise rapidement.

Les cristaux sont séparés, lavés à l'eau distillée et recristallisés dans l'alcool dilué à 50 %.

On obtient 5,4 g de corps pur (soit 69 % de la théorie).

Préparation

à partir du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide.

On chauffe 3 heures à ébullition 3,81 g (0,01 mole) de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide, 1,96 g (0,02 mole) d'acétate de potassium, 1,38 g (0,02 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 7,5 cm³ d'alcool éthylique absolu.

Par refroidissement et traitement par un excès d'eau froide, il se forme une bouillie cristalline qu'on essore et purifie dans l'alcool dilué.

Le rendement en produit brut atteint 3 g, soit 75 % de la théorie.

PROPRIETES.

Cristaux blancs, insolubles dans l'eau froide, l'éther et la ligroïne. Solubles dans l'acétone, l'alcool éthylique et l'acétate d'éthyle.

F : 110°

Analyse : $C_{14}H_9O_4NCl_4$ (397),	Calc. % : C 42,31	H 2,26	N 3,52
	Tr 1 ^{re} prép. 42,31	2,55	3,06
	Tr 2 ^e prép. 41,94	2,81	3,31

II. —COMPOSE NON AZOTE

BIS — (DICHLORO-2,4 PHENOXY)
ACETATE DE β — CHLORETHYLE



Le chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle, préparé à partir de 15,2 g de l'acide correspondant, est refroidi énergiquement dans un mélange glace et sel marin, tandis qu'on ajoute lentement 3 g de monochlorhydrine de glycol (quantité équimoléculaire).

La réaction est vive et se traduit par un dégagement de gaz chlorhydrique.

Quand ce dégagement est terminé, on enlève le mélange réfrigérant et chauffe le milieu réactionnel pendant une demi-heure au bain-marie bouillant.

Après refroidissement, le solide obtenu est trituré dans l'eau froide, essoré et recristallisé dans l'alcool à 95°.

Le rendement de la réaction atteint 80 % de la théorie.

PROPRIETES.

Le bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate de β -chloréthyle se présente sous forme de cristaux blancs insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole ; très solubles dans l'acétone, le chloroforme, l'éther et le benzène ; très peu solubles à froid dans l'alcool éthylique mais très solubles à chaud.

F : 69°

Analyse : $C_{16}H_{11}O_4Cl_5$ (444),	Calc. % : C 43,24	H 2,47
	Tr : 43,23	2,49

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

*« Il n'est de plus puissante joie pour les chercheurs
« que de voir se créer sur une molécule inerte une pro-
« priété pharmacodynamique et que de garder l'illusion
« d'y être pour quelque chose ».*

LESPAGNOL.

L'orientation de cette étude a été indiquée au cours de notre introduction.

Sans vouloir nous étendre davantage nous ne précisons ici que le plan de notre travail :

PREMIÈRE PARTIE

- Recherche des propriétés pesticides (herbicides, fongicides, insecticides) des diphénoxyacétamides.

DEUXIÈME PARTIE

- Etude de leurs propriétés pharmaco-thérapeutiques.

Première Partie

Recherche des propriétés pesticides des diphénoxyacétamides

Le plan détaillé de cette partie est le suivant :

I. — DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

CHAPITRE I

Recherche des propriétés herbicides.

— Exposé des méthodes.

— Résultats.

A l'issue de ce chapitre, très brefs résultats concernant la recherche des propriétés fongicides.

CHAPITRE II

Recherche des propriétés insecticides et acaricides.

— Techniques d'essais.

— Résultats.

CONCLUSIONS

I. Données bibliographiques

L'introduction des méthodes chimiques dans la lutte pour la protection des végétaux a été un progrès sensible dans l'économie agricole du xx^e siècle.

Pour se défendre contre les fléaux de culture, l'homme a utilisé l'arme chimique, d'abord minérale puis organique : tour à tour naturelle et synthétique.

A travers la littérature, il apparaît qu'un certain nombre de structures se sont révélées efficaces et ont été spécialement étudiées. Parmi elles, nous citerons le groupe des acides aryloxyalcanecarboxyliques dont de très nombreux représentants ont trouvé de larges utilisations pratiques.

C'est vers 1943 que remonte la découverte des propriétés herbicides de l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique et plus généralement des substances à structure voisine agissant sur les processus de croissance des plantes et qui constituent les hormones végétales ou auxines.

Cette époque montre une rapide augmentation de l'intérêt porté aux acides phénoxyacétiques substitués et la littérature s'enrichit brusquement d'un nombre important de nouveaux composés organiques à structure plus ou moins apparentée à celle de l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique (16) et dont THOMPSON et ses collaborateurs font une revue en 1946 (17).

Les multiples publications qu'on relève ensuite dans les ouvrages et dont nous ne signalerons que les plus importantes — à notre point de vue — résument pour la plupart une étude poursuivie tout empiriquement et visant uniquement à établir le degré d'activité de chaque nouvelle structure par rapport à un étalon et vis-à-vis d'un test déterminé : stimulation des inflorescences latérales du houblon (18), dormance de la pomme de terre (19), crois-

(16) M. E. SYNERHOLM and P. W. ZIMMERMAN, *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1945, **14**, 91.

(17) H. E. THOMPSON, C. P. SWANSON and A. G. NORMAN, *Bol. Gaz.*, 1946, **107**, 476-507.

(18) R. C. SEELEY and R. L. WAIN, *Ann. appl. Biol.*, 1955, **43** 355-365.

(19) DAGMAR DYKYJ SAJFERTOVA, *Sbornik Ceskoslov. Akad. Zemedel.*, 1951, **24**, 128-139.

sance du coléoptile d'avoine (20), de la moutarde blanche (21).

L'étude des propriétés herbicides et régulatrices de croissance du premier composé à structure double — l'acide bis-(o-chlorophénoxy) acétique — revient à FULTS (22), mais il faut laisser à ALLEN et CASIDA (23) le mérite de l'avoir étendue à des composés connus pour différentes autres activités et dont les acides diphénoxyacétiques sont des métabolites.

C'est ainsi qu'à l'issue de ce travail fut mise en évidence une action compétitive dans la plante entre les auxines d'une part et le D.D.T. et ses métabolites d'autre part.

De ces dérivés diphénoxyacétiques, nous rapprochons des structures telles que les phénoxyacétates de phénoxyéthyle diversement substitués étudiées par MATOLOSY (24), les chlorophénoxyacétates d'iodoso-benzène (25), ainsi que les « double phénoxy » qui se sont montrés à KREWSON (26) extrêmement actifs comme régulateurs de croissance et à action prolongée par suite de leur hydrolyse très lente dans le sol.

Certains auteurs ont tenté de tirer de ces différentes études des relations entre l'activité et la constitution chimique des molécules afin de mettre en évidence les groupements ou substituants responsables de cette activité.

Mettant à profit le fait que les acides dichloro-2,6 phénoxyacétique et trichloro-2,4,6 phénoxyacétique étaient inactifs au contraire des isomères de position 2,5 et 2,4,6, certains pensèrent que la position ortho devait être libre et dès lors plusieurs hypothèses furent émises pour rendre compte de cette nécessité.

Selon MUIR (27), le 2,4-D devait réagir en position ortho avec un substrat de la plante.

(20) H. LINSEY, *Chem. and mode action plant growth substances. Proc. symposium, London, 1955*, 141-158.

(21) V. KOULA und J. ZEMANEK, *Sbornik Ceskoslov. Akad. Zemedel.*, 1954, **27**, 289-294.

(22) J. L. FULTS and M. G. PAYNE, *J. amer. Soc. Agron.*, 1947, **39**, 667-681.

(23) T. C. ALLEN and J. E. CASIDA, *J. econ. Entomol.*, 1951, **44**, 737-740.

(24) G. MATOLOSY, E. OSWALD and M. HAMRAN, *Növenyltermelès*, 1956, **5**, 95-106.

(25) *United States Patent Office*, 2, 949, 353, 1960, **16**.

(26) C. F. KREWSON, R. BEHRENS, *J. agric. Food Chem.*, 1959, **7**, 551.

(27) R. M. MUIR, C. H. HANSCH and A. H. GALLUP, *Plant Physiol.*, 1949, **24**, 359.

LEAPER et BISHOP penchent vers une oxydation de la molécule en para quinone (28).

Enfin, HOLLEY, BOYLE et HAND (29), suggèrent, sans pouvoir préciser exactement la position, que la molécule subit une hydroxylation au cours de son métabolisme.

Afin de vérifier ces hypothèses, CAVILL et FORD préparent (30) l'acide dichloro-2,4 hydroxy-6 phénoxyacétique mais son inactivité rend compte du fait que l'hydroxylation en position 6 n'est pas un processus métabolique essentiel.

Non moins intéressants furent les travaux de WAIN relatifs aux acides aryloxyalcanecarboxyliques.

L'essai de diverses molécules de 2,4-D à chaîne latérale modifiée (substitutions de radicaux alkyle ou aryle) lui permit de tirer la conclusion que le groupement —O—CH—COOH est essentiel pour l'activité d'une molécule.



cule.

Confirmation en fut donnée par les travaux sur les acides α -méthoxyphénylacétiques de MITCHELL et REEVE (31 à 36) tandis que CAVILL et FORD (7) établissant l'influence de l'introduction des groupements acyle ou ester en position α du carbonyle constatèrent l'importance du point de vue physiologique des β -céto-esters :



en raison de leur insolubilité et leur non volatilité ainsi que de leur aptitude à donner par hydrolyse de l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique.

(28) J. M. F. LEAPER and J. R. BISHOP, *Bot. Gaz.*, 1951, **112**, 250.

(29) R. W. HOLLEY, F. P. BOYLE and D. B. HAND, *Arch. Biochem.*, 1950, **27**, 143.

(30) G. W. K. CAVILL and D. L. FORD, *J. Chem. Soc.*, 1954, 565.

(31) J. W. MITCHELL and W. H. PRESTON, *Science*, 1953, **118**, 518.

(32) W. H. PRESTON, J. W. MITCHELL and W. REEVE, *Science*, 1954, **119**, 437.

(33) W. REEVE and P. E. PICKERT, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 1932.

(34) J. W. MITCHELL, B. C. SMALE and W. H. PRESTON, *J. agric. Food Chem.*, 1959, **7**, 841.

(35) W. REEVE and C. W. WOODS, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 4062.

(36) W. REEVE and E. L. COMPERE, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2755.

De ce bref aperçu sur les composés aryloxy à propriétés herbicides et régulatrices de croissance, il ressort que :

— Si l'étude des acides diphénoxyacétiques a été ébauchée par différents auteurs (18) (20) (21) (23), celles de leurs dérivés, à l'exclusion du diphénoxy et du bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate d'éthyle (19), n'a été l'objet encore d'aucune investigation. Il semble donc souhaitable d'explorer la série des dérivés amidés de ces acides dans l'espoir d'obtenir une prolongation d'action par libération des acides correspondants dans le sol.

D'autre part, nous désirerions compléter cette étude par la recherche des propriétés insecticides et fongicides de ces mêmes dérivés.

Là aussi très peu de travaux ont été faits.

Seuls ALLEN et CASIDA (23) d'une part, OKASAKI et ses collaborateurs (37) d'autre part, ont étudié comparative-ment l'activité insecticide des acides diphénoxy, bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques tandis que CASIDA (38) note parmi les acides aromatiques une toxicité sur la larve du moustique d'autant plus grande que l'électronégativité de l'halogène en para est plus faible.

Enfin SPACIL fait mention d'une relation entre propriétés fongicides et herbicides, concernant divers composés aryloxy parmi lesquels l'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique (5).

Cependant, les analogies de structure de nos composés avec les acides méthoxyphénoxyacétiques très intéressants dans le domaine des fongicides (39-40-41) nous engagent à les explorer dans ce sens.

(37) K. OKAZAKI, H. KATOO and K. MATSUI, *J. pharm. Soc. Jap.*, 1951, **71**, 495-499.

(38) J. E. CASIDA, *Biochem. J.*, 1955, **59**, 216-221.

(39) J. MYSKA und V. ETTTEL, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 895-898.

(40) J. MYSKA, V. ETTTEL, M. BOMAR, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 899-901.

(41) J. MYSKA, V. ETTTEL, M. BOMAR, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 902-905.

II. Recherches personnelles

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE DES PROPRIÉTÉS HERBICIDES

Exposé des méthodes utilisées.

De très nombreuses méthodes sont consacrées à l'estimation des propriétés herbicides des nouveaux composés de la chimie minérale et organique.

Leur exposé fait l'objet de centaines de références accumulées dans les deux revues de NORMAN et MINARIK d'une part (42) et de BLACKMAN, TEMPLEMAN et HALLIDAY d'autre part (43).

BLACKMAN a, par ailleurs, publié en 1952 (44) une étude sur les principes de la phytotoxicité dans laquelle il fait un exposé des méthodes utilisées dans son laboratoire.

La destruction d'une plante par des moyens chimiques peut se faire de plusieurs façons suivant l'action physiologique propre de l'herbicide.

— Les uns tuent les tissus des plantes avec lesquels ils entrent en contact, par une action caustique locale ou plus ou moins étendue par diffusion ; c'est le mode d'action des herbicides de contact (colorants nitrés, chlorates, etc...)

— Les autres, absorbés en un point de la plante, soit par les feuilles, soit par les racines, provoquent la mort du végétal à distance du point d'application par une altération profonde des processus physiologiques.

Cette action télétoxique est le fait des produits à propriétés régulatrices de croissance, parmi lesquels les phytohormones.

CHOUARD (45) explique le mode d'action des auxines de synthèse utilisées comme herbicides sélectifs :

« non par brûlure ni par toxicité proprement dite mais par hyperactivation anarchique de la croissance. »

(42) A. G. NORMAN, C. B. MINARIK and R. L. WEINTRAUB, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 1950, **1**, 141.

(43) G. E. BLACKMAN, W. G. TEMPLEMAN, J. D. HALLIDAY, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 1951, **2**, 199.

(44) G. E. BLACKMAN, *J. exper. Bot.*, 1952, **3**, 1-27.

(45) P. CHOUARD, *Rev. Inter. Bot. Appl. et Agr. Trop.*, 1948, **28**, 189-203, 316-327, 427-452, 529-554, et 1949, **29**, 138-166, 252-296.

BEAL (46) appelle « télémorphoses » les déformations manifestées par les auxines à distance de leur point d'application, et nous reprendrions volontiers pour définir cette activité l'expression forgée par MAUME et DULAC (47) de « toxicité physiologique ».

De très nombreuses méthodes sont utilisées pour la mesure d'une activité régulatrice de croissance (46) (48 à 60) (17).

Les propriétés phytotoxiques d'une substance sont exprimées quantitativement à l'intérieur d'une échelle de concentration par rapport à celle d'un ou plusieurs herbicides de référence (61).

Compte tenu de son action physiologique, l'application d'un herbicide peut donc se faire :

— En présemis ou préplantation.

— En pré-émergence : c'est-à-dire après le semis mais avant la germination.

L'introduction de cette méthode (62) est de toute première importance, car beaucoup de produits chimiques peuvent être très actifs en pré-émergence alors qu'ils manifestent peu, voire même aucune phytotoxicité en application sur les feuilles.

— En post-émergence, c'est-à-dire après la germination.

-
- (46) J. M. BÉAL, *Bot. Gaz.*, 1944, **105**, 471-474.
(47) L. MAUME et J. DULAC, *Ann. Sc. Agron.*, 1929, **46**, 400-443.
(48) F. W. WENT, *Rec. Trav. Bot. Neerl.*, 1928, **25**, 1-116.
(49) D. READY and V. Q. GRANT, *Bot. Gaz.*, 1947, **109**, 39-44.
(50) A. E. HITCHCOCK and P. W. ZIMMERMAN, *Contr. Boyce Thompson Inst.*, 1935, **7**, 447-476.
(51) L. P. MILLER, *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1947, **14**, 443-456.
(52) W. A. ROACH, *Ann. bot. N. S.*, 1939, **3**, 155-226.
(53) I. M. FELBER, *Science*, 1947, **106**, 251.
(54) W. O. ROBERTS, *J. Pomol. and hort. Sci.*, 1946, **22**, 184-188.
(55) L. J. KING, *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1948, **15**, 165-171.
(56) J. W. BROWN and R. L. WEINTRAUB, *Bot. Gaz.*, 1950, **111**, 448-456.
(57) R. J. ALDRICH, *Proceedings N. W. C. C.*, 1951, **5**, 29-30.
(58) W. C. SHAW and C. R. SWANSON, *Proceedings N. W. C. C.*, 1952, **6**, 1.
(59) L. M. STAHLER, *Proceedings N. W. C. C.*, 1949, **6**, 95-101.
(60) J. W. MITCHELL and C. L. HAMNER, *Bot. Gaz.*, 1944, **105**, 474-483.
(61) P. POIGNANT, *III^e Congr. Internat. Phytopharmacie Paris*, 1952, **2**, 66-74.
(62) J. C. ANDERSON and D. E. WOLF, *J. amer. Soc. Agron.*, 1948, **40**, 453-458.

L'application se fait alors par pulvérisation très homogène sur chaque feuille de façon à recouvrir le maximum de la surface totale du limbe et les résultats sont basés sur l'examen visuel se rapportant aux altérations morphologiques constatées.

Résultats.

Notre étude a porté sur huit dérivés appartenant aux acides bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques.

Les plantes sélectionnées pour ces tests ont été :

— parmi les dicotylédones : la matricaire, la moutarde, le navet ;

— parmi les graminées : le maïs, le millet, l'avoine.

Les essais ont été pratiqués :

— en pré-émergence sur maïs, millet, navet et matricaire ;

les produits étant utilisés sous forme de poudre mouillable à 20 % de matière active et appliqués à la dose de 20 kg/ha.

Le code d'appréciation est le suivant :

— 0 pour une activité nulle,

— 2 pour une bonne activité,

— 0,5, 1 et 1,5 pour des activités médiocres et moyennes.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant résumant la structure des composés étudiés.

Formule générale			
$(R - O)_2 CH - CO - N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$			
Nature de R_1, R_2	Nature de R	Activité	
		pré- émergence	post émergence
H H	ClC_6H_4	0	0,5 matricaire 1 navet
	$Cl_2C_6H_3$	0	1 matricaire
H CH_3	ClC_6H_4	1 navet	2 matricaire 1,5 navet
	$Cl_2C_6H_3$	0	0
H NH_2	ClC_6H_4	0	0
	$Cl_2C_6H_3$	0	0
H C_6H_5	ClC_6H_4	0	0
	$Cl_2C_6H_3$	0	0

A l'issue de ce chapitre, nous dirons un mot des essais fongicides effectués sur les molécules précitées et dont les résultats ont été totalement négatifs.

Les produits ont été présentés sous forme de poudre mouillable à 20 % de matière active et administrés à différentes doses.

Trois types de tests ont été pratiqués :

— *Essais sur champignons parasites sur cultures vivantes :*

- Alternaria de la tomate.
- Septoriose du céleri.
- Oidium du blé.

— *Essais sur champignons cultivés sur milieu inerle en tube à essai ou boîte de Pétri :*

- Sterigmatocystis nigra.
- Coriolus Versicolor.
- Cladosporium Herbarum.
- Conophiora Cerebella.
- Chaetomium Globosum.

— *Essais sur feuilles de vignes en survie.*

Aucune activité n'a été relevée.

CHAPITRE II

RECHERCHE DES PROPRIÉTÉS INSECTICIDES-ACARICIDES

Techniques d'essais.

L'utilisation des poisons chimiques comme moyen de lutte contre les insectes est relativement récente puisqu'elle remonte au milieu du siècle dernier seulement.

Du point de vue de leur mode d'action, les insecticides se divisent en quatre groupes :

— les insecticides de contact exerçant leur action par contact avec les téguments des insectes ;

— les insecticides d'ingestion qui empoisonnent les insectes suceurs par l'intermédiaire des végétaux sur lesquels ils sont répandus ;

— les insecticides systémiques ou endothérapiques pénétrant dans la sève des végétaux et détruisant les insectes qui s'en nourrissent ;

— les insecticides volatils agissant par asphyxie des insectes qui les respirent.

Pour le screening nous avons utilisé des tests polyvalents permettant de faire apparaître l'activité insecticide quelles que soient ses voies d'action (63).

C'est ainsi que nous avons utilisé :

a) Le charançon du blé (*calandra granaria*) et la drosophile (*drosophila species*) pour mettre en évidence l'action combinée par contact et vapeur.

L'araignée rouge nous a permis d'étudier parallèlement l'activité acaricide.

b) Les chenilles de la teigne de la farine (*ephestia kuehniella*) pour mettre en évidence l'action par ingestion.

(63) M. L. DUMONT, *Lyon Pharm.*, 1961, **5**, 225.

TEST PAR CONTACT ET VAPEUR

Il dérive de celui décrit par VIEL (64) et STRINGER (65)

Le produit à tester est mis en solution à la concentration voulue dans un solvant volatil tel que l'acétone.

Un volume déterminé de solution est pulvérisé finement et régulièrement, au moyen d'un atomiseur spécial, sur fonds de boîtes de Pétri — dans le cas des calandres — sur vitres — dans le cas des drosophiles —.

Après traitement, les boîtes sont laissées ouvertes à l'air pour permettre au solvant de s'évaporer, puis les insectes sont introduits en nombre déterminé et laissés en contact avec le produit dans les boîtes de Pétri fermées.

Le temps de contact au bout duquel est réalisé le comptage des mortalités est variable avec l'insecte :

— 7 jours pour les calandres.

— 1 h. 1/2 à 2 h. seulement pour les drosophiles en raison de leur sensibilité particulièrement élevée envers beaucoup d'insecticides.

Pendant ce temps, les insectes sont nourris avec des pâtes alimentaires.

Les concentrations utilisées sont de 10^{-2} au départ, puis on les diminue jusqu'à trouver le seuil d'activité.

TEST PAR INGESTION

Les produits à étudier sont incorporés régulièrement à un volume déterminé de farine sur laquelle sont déposés les œufs.

Les chenilles, après éclosion, pénètrent dans la farine ; on note l'importance de leur développement après 7 à 10 jours.

Résultats.

Comme dans le cas de la recherche des propriétés herbicides, nos résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous permettant une étude comparative de la structure des quatorze composés testés.

Aucun ne présente d'activité insecticide, un seul est actif comme acaricide.

(64) G. VIEL, *Ann. Epiphyties*, 1950, 1, 367-382.

(65) A. STRINGER, *Ann. appl. Biol.*, 1949, 36, 213-224.

Formule générale	$(R-O)_n CH-CO-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$						
	R_1	H	H	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅
Nature de	R_2	H	CH ₃	CH ₃	NH ₂	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
Nature de R	C ₆ H ₅	0	0	acaricide 20 % mort. à (c) 10 ⁻⁴	0	0	non testé
	ClC ₆ H ₄	0	0	0	0	0	non testé
	Cl ₂ C ₆ H ₃	0	0	0	0	0	0

CONCLUSIONS

L'examen du premier tableau récapitulatif concernant la recherche des propriétés herbicides nous permet de faire plusieurs remarques :

1° Si l'on considère un même amide — l'amide non substitué — dans chaque série d'acide, on voit que l'activité herbicide — si faible soit elle — augmente du bis-(dichloro-2,1 phénoxy) acétamide au bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide, c'est-à-dire quand diminue le nombre des substituants chlorés sur le noyau phénolique.

Aussi, gardons-nous l'espoir de voir cette propriété exaltée dans la molécule du diphénoxyacétamide lui-même.

2° Au sein d'une série d'un même acide : l'acide bis-(chloro-1 phénoxy) acétique, l'activité augmente quand on passe de l'amide non substitué au N-méthylacétamide c'est-à-dire quand s'élève le nombre des substituants sur l'azote.

Cette remarque nous incite à l'étude du N-diméthyl bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide.

Elle est en cours actuellement, de même que celle du diphénoxy-acétamide.

3° Enfin, à l'examen simultané des deux tableaux, on constate qu'il n'y a pas de corrélation entre l'activité herbicide et insecticide ou acaricide des diphénoxyacétamides.

Deuxième Partie

Etude des propriétés pharmaco-thérapeutiques des diphénoxyacétamides

Nous proposons pour cette étude le plan suivant :

I. — DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE I

Structure des composés étudiés.

CHAPITRE II

Etude de la toxicité aiguë.

CHAPITRE III

Recherche de l'activité spasmolytique.

A) Etude sur la musculature lisse intestinale.

a) in vitro.

b) in vivo.

B) Etude sur l'artère coronaire.

CHAPITRE IV

Etude de l'action cardiovasculaire.

CHAPITRE V

Recherche d'une action parasympholytique du LL 218 par deux tests différents.

- A) Ralentissement du transit intestinal.
- B) Blocage de la sécrétion de chromodacryorrhée par les glandes d'Hardérian.

CHAPITRE VI

Etude de l'activité sur le système nerveux central.

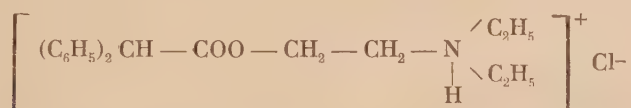
- A) Action sur le comportement d'ensemble des animaux (Motilité spontanée).
 - B) Action sur les réflexes.
 - a) test de la traction,
 - b) test du tunnel,
 - c) test du rotarod.
 - C) Action sur les effets de certains réactifs pharmacologiques.
 - Interaction avec les hypnotiques (test de potentialisation des effets de l'hexobarbital).
-

I. Données bibliographiques

Dans la littérature figure un nombre impressionnant de dérivés diaryldisubstitués de l'acide acétique.

Beaucoup d'entre eux présentent une activité pharmacologique intéressante et ont trouvé des applications dans le domaine thérapeutique. Pourtant, quelque attentive que puisse être leur étude, il semble difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, de tirer quelque relation générale entre leurs diverses actions et leur structure chimique.

L'essor leur fut donné en 1936 par la découverte de la trasentine,



à laquelle, outre des propriétés antispasmodiques notables (66 à 69) fut attribuée par GILMAN et ses collaborateurs (70) une activité anesthésique locale supérieure à celle de la cocaïne.

De nombreux auteurs s'attachèrent à la synthèse de ses analogues (71) résultant de modifications de structure portant sur le noyau ou sur la chaîne latérale.

La plupart se sont révélés doués de propriétés anti-spasmodiques et J. LÉVY publie en 1948 et 1952 une vue d'ensemble sur les résultats de ces travaux (72) (73).

Nous ne prétendons pas présenter ici une bibliographie complète des dérivés diaryldisubstitués de l'acide acétique.

Nous avons tenté seulement de rappeler, aussi brièvement que possible, la place qu'ils occupent dans la théra-

(66) J. R. JOHNSON and R. M. REYNOLDS, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1937, **59**, 365.

(67) K. SAMAN and K. SAAD, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1938, **11**, 679-691.

(68) J.D.P. GRAHAM and S. LAZARUS, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1940, **69**, 331.

(69) R. KURZROK, E. G. MILLER, H. GEGERSON and A. GEGERSON, *Endocrinol.*, 1940, **26**, 827.

(70) A. GILMAN, L. GOODMAN, J. M. THOMAS, G. A. HAHN and J. M. PRUTTING, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1942, **74**, 290-308.

(71) T. WAGNER-JAUREGG, H. ARNOLD und P. BORN, *Ber.*, 1939, **72**, 1551.

(72) J. LEVY, *J. Physiol.*, 1948, **40**, 23.

(73) J. LEVY, B. TCHOUBAR, *Actual. pharmacol.*, 1952, **5**, 143.

peutique et de dégager les rapports structuraux existant entre eux.

DERIVES DE L'ACIDE DIPHENYLACETIQUE

Esters

Influence sur l'activité de la nature de l'amino-alcool.

Selon HALPERN (74), ce serait l'aminoalcool qui déterminerait la nature de l'action, alors que le radical acide n'en modifierait que l'intensité.

MEIER et HOFFMANN (75) après avoir examiné comparativement les activités et toxicités de toute une série d'esters de l'acide diphénylacétique vis-à-vis de l'intestin contracturé par l'acéthylcholine, mettent l'accent sur l'intérêt présenté par l'ester diéthylamino-2 éthyle comme spasmolytique neurotrope.

Une étude semblable fut effectuée un an plus tard par LEHMANN et KNOEFEL (76) sur les pipéridinoalcoylesters.

Là aussi, la chaîne à deux atomes de carbone conduit à un dérivé spécialement intéressant.

Par contre, dans la série des morpholinoalcoylesters décrits par CHENEY et BYWATER (77), l'allongement de cette chaîne semble plutôt favorable : le diphénylacétate de morpholino-6 hexyle est remarquable pour son activité et sa faible toxicité (78) (79) (80).

Influence de la substitution de l'azote.

Du point de vue spasmolytique, le diphénylacétate de diméthylamino-2 éthyle s'est montré à BURTNER (81) moins actif que la trasentine.

(74) B. N. HALPERN, *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1938, **59**, 149.

(75) R. MEIER und K. HOFFMANN, *Helv. med. Acta*, 1941, **7**, suppl., **6**, 106-125.

(76) G. LEHMANN and P. K. KNOEFEL, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1942, **74**, 274-283.

(77) L. C. CHENEY and W. G. BYWATER, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 970-973.

(78) L. W. ROWE, *J. amer. pharm. Ass.*, 1942, **31**, 57-59.

(79) H. F. CHASE, A. J. LEHMAN and F. F. YONKMAN, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1944, **81**, 174-181.

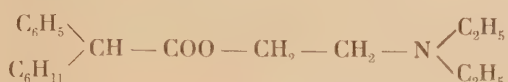
(80) F. F. YONKMAN, H. F. CHASE, A. J. LEHMAN and R. BAUER, *Feder. Proc.*, 1943, **2**, 95.

(81) R. R. BURTNER and J. M. BROWN, *J. amer. chem. Soc.* 1947, **69**, 630.

Influence des modifications portant sur le noyau

Hydrogénation

L'hydrogénation d'un seul noyau phényle de la molécule de trasentine conduit à une molécule : la « trasentine H » (82),



dont les propriétés ont été étudiées par MEIER et HOFFMANN (75), d'une part, GRAHAM et LAZARUS (68), d'autre part.

Elle présente, sur la trasentine, l'avantage d'être à peu près dépourvue d'effets secondaires atropiniens tout en conservant une activité spasmolytique presque aussi importante.

Par contre, une hydrogénation plus poussée (75), atteignant le second noyau phénolique conduit à une molécule moins intéressante que la trasentine du fait d'un coefficient d'activité inférieur pour une même toxicité.

Remplacement isostérique.

Se basant sur l'isostérie entre benzène et thiofène, BLICKE et TSAO (83) ont préparé une série d'acétates basiques substitués par des radicaux variés : thiényl-2, naphtyl-1, thiényl-2 phényle, bithiényl, thiényl-benzyle, etc... ce sont des spasmolytiques moyennement actifs.

De nombreux travaux, pour la plupart américains, concernent l'influence de substituants alicycliques sur l'activité des dérivés du type diphénylacétique (84 à 89).

(82) K. MIESCHER und K. HOFFMANN, *Helv. chim. Acta.*, 1941, **24**, 458-465.

(83) F. F. BLICKE and M. U. TSAO, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1645.

(84) H. G. KOLLOFF, J. H. HUNTER, E. H. WOODRUFF and R. B. MOFFETT, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3862.

(85) H. G. KOLLOFF, J. H. HUNTER and R. B. MOFFETT, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 1650.

(86) R. B. MOFFETT, C. A. HART and W. M. HÖHN, *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 1849.

(87) R. B. MOFFETT, C. A. HART and J. NEIL, *J. org. Chem.*, 1950, **15**, 342.

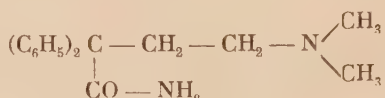
(88) R. B. MOFFETT, J. H. HUNTER and E. H. WOODRUFF, *J. org. Chem.*, 1950, **15**, 1013.

(89) R. B. MOFFETT and J. H. HUNTER, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 1710.

Amides

Plus d'un dérivé amidé a été étudié dans les séries d'acides diphenyl, phenyl-cyclohexyle et dicyclohexylacétiques : ils ont même activité que les esters correspondants (78), (79), (75).

D'autre part, BOCKMÜHL et EHRHART ont signalé (90) l'intérêt du diphenyl-2, 2 diméthylaminoéthyl-2 acétamide dont l'homologue supérieur est la centrine (91).



DÉRIVÉS DE L'ACIDE BENZILIQUE

L'introduction d'un atome d'oxygène (92) dans la molécule d'acide diphenylacétique semble augmenter l'activité pharmacologique et la diversifier.

Les esters basiques de l'acide benzilique sont décrits maintes fois dans la littérature et beaucoup sont utilisés en thérapeutique.

Blicke et Maxwell (93) signalent une action mydriatique remarquable avant tout chez les esters pipéridinoéthyle.

Le benzilate de diméthylaminoéthyle (94) est un constituant essentiel de la « diphémin » qui, d'après les recherches de KLOSA, manifesterait une bonne activité spasmolytique et une action analgésique centrale considérable (95), (96).

(90) M BOCKMÜHL und G. EHRHART, *Ann. Chem.*, 1949, **561**, 66.

(91) J. B. HÆKSTRA, D. E. TISCH, N. RAKIETEN and H. L. DICKISON, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1954, **110**, 55.

(92) A. M. LANDS, V. L. NASH and K. Z. HOOPER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1946, **86**, 129.

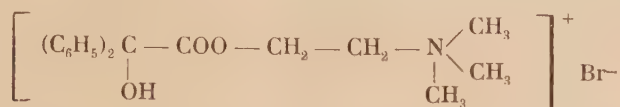
(93) F. F. BLICKE and C. E. MAXWELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 428-431.

(94) H. M. LEE, C. C. SCOTT, P. D., M. D. and K. K. CHEN and P. D., M. D. Indianapolis, *J. Lab. clin. Méd.*, 1945, **30**, 700.

(95) J. KLOSA, *Arch. Pharm.*, 1953, **286/58**, 218.

(96) J. KLOSA, *Arch. Pharm.*, 1954, **287/59**, 96.

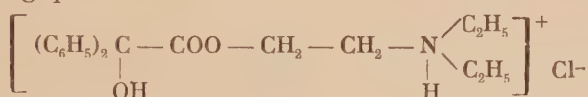
Non moins intéressant est le bromométhylate correspondant, commercialisé sous le nom « d'hypoventral ».



Nous ne saurions oublier de citer, à côté de la « diphémin », d'autres composés actifs sur le système nerveux central et notamment l'ester N-méthylpipéridyl-3 benzylique dont la découverte des propriétés psychomimétiques fut le fruit des recherches qu'ABOOD et ses collaborateurs lui consacrèrent en 1958 (97).

Dans le même domaine, l'ester diéthylaminoéthylque se montre d'un intérêt suffisant pour que lui soit réservée une place en thérapeutique.

Sous le nom international de « Benactyzine », son chlorhydrate : (98) (99) est utilisé comme antiphobique et neuroplégique.



En dépit de sa richesse, la série pharmacologique des dérivés de l'acide benzylique n'est, cependant, pas à l'abri de toute critique.

— Souvent, à côté d'une bonne activité, sont à déplorer des effets secondaires gênants tels que : action sur le cœur, la pupille et les glandes salivaires.

Les travaux récents de ENGELHARDT (100), relatifs à l'étude comparée de nombreux esters basiques et de leurs dérivés quaternaires, présentent un intérêt dépassant le point de vue théorique car ils permettent de souligner un fait important : la quaternarisation des molécules, sans changer sensiblement leur activité, en élimine les effets secondaires.

— Le problème de la toxicité venant parfois interdire l'utilisation thérapeutique des dérivés benzyliques a préoccupé de nombreux auteurs.

(97) L. G. ABOOD, A. M. OSTFELD and J. BIEL, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1958, **97**, 483.

(98) C. H. HOLTEN and E. SONNE, *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, **11**, 148-155.

(99) E. JACOBSEN and E. SONNE, *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, **11**, 135.

(100) A. ENGELHARDT und H. WICK, *Arzneimittel - Forsch.*, 1960, **9**, 763.

Certains ont proposé de substituer au radical hydroxyle un atome d'halogène (101) ou un groupement aminé (101) (102), d'autres, de le bloquer par acétylation (103) ou étherification (104-96-105-106)

Cette dernière modification de structure n'entraîne pas de diminution d'activité.

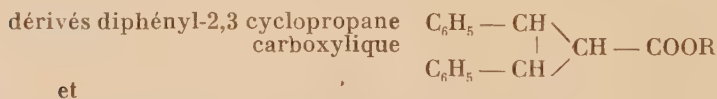
Comme dans la série des dérivés diphenylacétiques, les amides benzyliques présentent un intérêt égal à celui des esters correspondants.

Plus d'un est utilisé en thérapeutique (107-108) et la « benzomethamine » représente honorablement ce type de molécules.

De même, l'hydrogénation d'un noyau phényle, loin d'être néfaste (107) parut au contraire à NAUTA (109) plutôt favorable à la manifestation de l'activité.

ACIDE DIBENZYLACÉTIQUE ET SES ANALOGUES

L'essai, comme spasmolytiques, de certains esters dialkylaminoalkyle de cet acide se montra si fructueux qu'il incita BURGER et ses collaborateurs (12) à étendre leurs investigations à des molécules analogues dans lesquelles le groupement benzyle était altéré par cyclisation ou remplacement isostérique :



d'une part ;

dérivés diphenoxycétiques, d'autre part.

(101) J. KLOSA, *Arch. Pharm.*, 1955, **288/60**, 246.

(102) J. H. BILLMAN and P. H. HIDY, *J. amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 760.

(103) L. BUCHEL, J. LEVY et R. PERNOT, *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 58.

(104) J. BÜCHI, H. LAUENER, R. MEYER und R. LIEBERHERR, *Helv. chim. Acta.*, 1951, **34**, 373.

(105) R. HIRT, *Helv. chim. Acta*, 1949, **39**, 87.

(106) J. D. Mc COLL and W. B. RICE, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1958, **122**, 51.

(107) R. LEVINE and B. B. CLARK, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1957, **121**, 63.

(108) C. DJERASSI and C. R. SCHOLZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 1688.

Parmi ceux-ci, quelques esters dialkylaminoalkyle ainsi que le diéthylamino et le β -morpholino-éthyl-diphénoxyacétamide furent testés comme spasmolytiques, anti-histaminique et anesthésiques locaux.

CONCLUSION

Au terme de cet exposé, on pourrait se demander s'il n'est pas superflu de venir enrichir la littérature d'une nouvelle série de dérivés diaryldisubstitués de l'acide acétique.

Le rappel des travaux récents de THUILLIER (110 à 113) suffit pour répondre négativement à cette question.

En leur reconnaissant une activité remarquable sur le système nerveux central, ils ont fait des acides aryloxy-acétiques agissant comme régulateurs de croissance des végétaux un nouveau centre d'intérêt.

En raison de leur analogie structurale évidente avec les dérivés des acides bis-(dichloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques, nous avons été incité à affectuer une étude pharmacodynamique poussée sur ces composés nouveaux dont les modifications se rapprochent quelque peu d'un doublement moléculaire.

D'autre part, afin de juger de l'influence exercée sur l'activité par l'introduction successive de un et deux atomes de chlore sur le noyau phénolique, nous étendrons cette étude comparative des dérivés bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques à celle des correspondants de l'acide diphénoxyacétique lui-même, effectuant une analyse fonctionnelle de chacune de ces séries par l'essai d'un nombre suffisamment élevé de dérivés.

(109) A. B. H. FUNCKE, R. F. REKKER, M. J. E. ERNSTING, H. M. TERSTEEGE und W. Th. NAUTA, *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, **9**, 767.

(110) G. THUILLIER, P. RUMPF et J. THUILLIER, *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 2081.

(111) J. THUILLIER et P. RUMPF, G. THUILLIER, *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 1914.

(112) G. THUILLIER et P. RUMPF, *Bull. Soc. chim.*, 1960, **10**, 1786.

(113) G. THUILLIER, S. MARLIER, P. RUMPF, L. BAGINSKI et J. THUILLIER, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 3757.

II. Recherches personnelles

CHAPITRE PREMIER

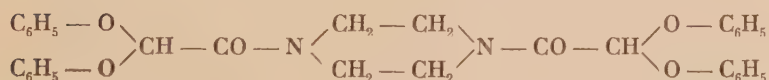
STRUCTURE DES COMPOSES ETUDIES

Nous pouvons schématiquement représenter la formule de ces molécules de la façon suivante :



Le tableau ci-contre indique la nature des radicaux R, R₁, R₂, pour chacun des composés étudiés, ainsi que le numéro de code sous lequel est désigné chacun d'eux.

Le LL 220 non chloré a la structure particulière suivante :



Au cours de notre texte, le terme de LL suivi d'un numéro sans mention supplémentaire désigne exclusivement et dans tous les cas le dérivé non chloré.

Les diphénoxyacétamides sont codifiés sous la mention « LL... non chloré » uniquement lorsqu'ils sont mis en parallèle avec les bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamides.

<i>Nature de R</i>	<i>Nature de R₁</i>	<i>Nature de R₂</i>	<i>Numéro de code</i>
C_6H_5	— H	— H	LL 214 non chloré
	— H	— CH_3	LL 215 non chloré
	— H	— CH_2-CH_2OH	LL 219 non chloré
	— H	— C_6H_5	LL 221 non chloré
	— H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	LL 218 non chloré
	— H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	LL 195 non chloré
	— CH_3	— CH_3	LL 216 non chloré
	— CH_2-CH_2OH	— CH_2-CH_2OH	LL 217 non chloré
ClC_6H_4	— H	— H	LL 214 monochloré
	— H	— CH_3	LL 215 monochloré
	— H	— C_6H_5	LL 221 monochloré
	— H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	LL 195 monochloré
$Cl_2C_6H_3$	— CH_3	— CH_3	LL 216 monochloré
	— H	— H	LL 214 dichloré
	— H	— CH_3	LL 215 dichloré
	— H	— C_6H_5	LL 221 dichloré
	— H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	LL 195 dichloré

CHAPITRE II

ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La détermination de la toxicité fut longtemps la seule méthode utilisée en pharmacologie pour rendre compte de la valeur d'un médicament.

Pendant de nombreuses années, on se contenta de déterminer la dose minima mortelle par kg d'animal ; maintenant, on utilise une nouvelle méthode basée sur la sensibilité individuelle des animaux. Elle consiste à fixer le pourcentage des mortalités se produisant dans les lots d'animaux injectés avec des doses inférieures aux doses minima mortelles ; ce pourcentage étant proportionnel à la dose injectée.

Notre étude sera exposée selon le plan suivant :

- Description de la méthode.
- Résultats.
- Exemple d'une détermination de DL 50 et de l'analyse statistique des résultats.
- Conclusion.

Description de la méthode.

La toxicité de nos produits a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale en utilisant, après résultats préliminaires, plusieurs doses pour chacun d'eux.

Pour toutes les expériences, nous avons expérimenté sur un minimum de 18 animaux.

Pendant la durée des observations (3 jours) les souris ont été maintenues dans des cages individuelles, dans une salle climatisée à une température de $+ 22^{\circ}$, avec de l'eau et de la provende ad libitum.

La dose mortelle moyenne (DL 50) a été déterminée par la méthode graphique de MILLER et TAINTER (114) et les

(114) C. MILLER and M. L. TAINTER, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **57**, 261.

limites de confiance 19/20 cas, par la méthode statistique de LITCHFIELD et WILCOXON (115).

Résultats.

D'une manière générale on peut dire que ce sont des produits très peu toxiques.

Les résultats concernant la détermination de leur DL 50 sont groupés dans les tableaux ci-après.

Le premier, groupe ceux des différents diphénoxy-acétamides non chlorés permettant une étude comparative de leur toxicité en fonction de leur mode de substitution (Tableau I).

Le second, groupe les résultats obtenus pour quatre séries d'homologues non chlorés, mono et dichlorés, afin de mettre en évidence l'influence, sur la toxicité, de l'introduction successive, dans le noyau de un et deux atomes de chlore (Tableau II).

TABLEAU I. — TOXICITE AIGUE COMPAREE
DES LL 214-215-219-218-195-216-217-220
DETERMINATION DE LA DL 50
CHEZ LA SOURIS PAR VOIE INTRA-PERITONEALE

Nature des produits étudiés	DL 50 mg/kg	Σ DL 50 mg/kg	Limites de confiance 19/20 cas mg/kg	Nombre d'animaux
LL 214	1400	173	1093 à 1792	18
LL 215	1650	370	1100 à 2475	18
LL 219	1200	121	1000 à 1420	30
LL 218	1550	121	1148 à 2092	24
LL 195	180	17	151 à 214	60
LL 216	600	222	315 à 1140	18
LL 217	1050	266	724 à 1522	36
LL 220	800	150	533 à 1200	24

(115) J. T. LITCHFIELD and F. WILCOXON, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, **96**, 99.

TABLEAU II. — TOXICITE AIGUE COMPAREE
DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
DES LL 214-215-195 et 216.
DETERMINATION DE LA DL 50
CHEZ LA SOURIS PAR VOIE INTRA-PERITONEALE

<i>Nature des produits étudiés</i>	<i>DL 50 mg/kg</i>	<i>Σ DL 50 mg/kg</i>	<i>Limites de confiance 19/20 cas mg/kg</i>	<i>Nombre d'animaux</i>
non chloré	1400	173	1093 à 1792	18
LL 214 monochloré	440	121	251 à 770	24
dichloré	1400	303	933 à 2100	24
non chloré	1650	370	1100 à 2475	18
LL 215 monochloré	1300	206	— —	42
dichloré	> 2000 DL 11 = 2000 mg/kg	—	— —	36
non chloré	180	17	151 à 214	60
LL 195 monochloré	310	65	182 à 527	36
dichloré	500	100	— —	48
non chloré	600	222	315 à 1140	18
LL 216 monochloré	—	—	— —	36
dichloré	620	177	375 à 1023	48

Exemple d'une détermination de DL 50
et de l'analyse statistique des résultats.

Nous donnerons la courbe de toxicité aiguë du LL 195 permettant la détermination de sa DL 50 par la méthode graphique de MILLER et TAINTER ainsi que le détail des calculs relatifs à l'analyse du point de vue statistique de la précision inhérente de ces résultats par la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON.

Courbe de toxicité aiguë du LL 195

déterminée chez la souris par voie intra-péritonéale
au cours d'une observation de trois jours.

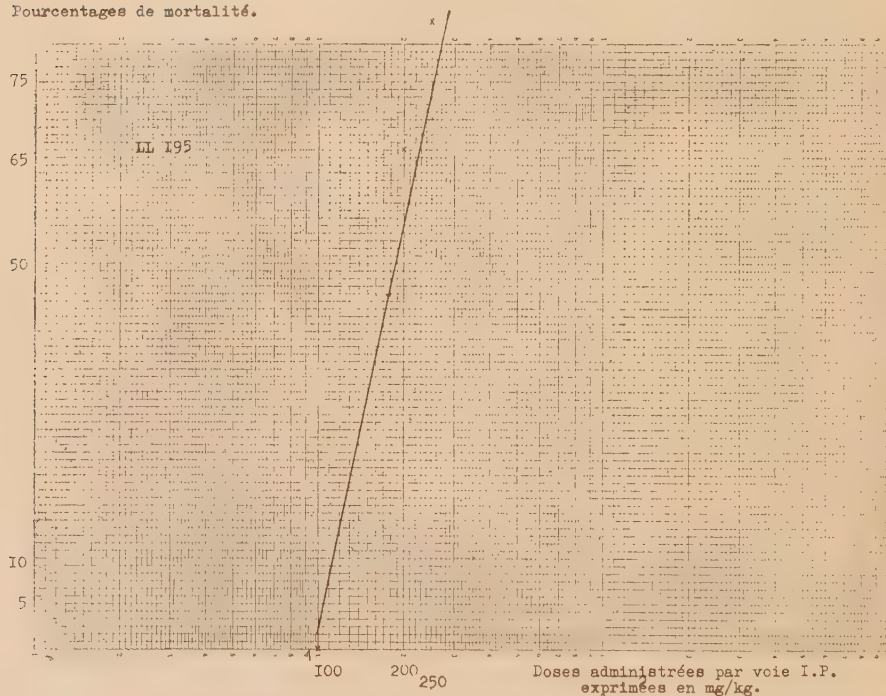
Cette courbe exprime les pourcentages de mortalité observés en fonction des doses administrées.

Elle est tracée sur du papier semi-logarithmique : (les pourcentages de mortalité sont portés suivant les divisions

cartésiennes et les doses suivant les divisions logarithmiques) en utilisant les trois résultats expérimentaux ci-dessous :

100 mg/kg (I.P.)	0 mort/18 animaux soit 0 % de mortalité
200 mg/kg (I.P.)	16 morts/24 animaux soit 66 % de mortalité
250 mg/kg (I.P.)	15 morts/18 animaux soit 83 % de mortalité.

Pourcentages de mortalité.



Analyse statistique des résultats

Doses utilisées mg/kg	Nombre d'animaux morts	% de mortalité obtenu	% de mortal. attendu (lu sur la courbe)	C ₁	C ₂ (lu sur un abaque)
100	0/18	0	2	2	0,02
200	16/24	66	56	10	0,04
250	15/18	83	74	9	0,041

Total : 0,101

Nombre total d'animaux	N = 60
Nombre de doses utilisées	K = 3
Degrés de liberté	n = K — 2 = 1

$$(\text{Chi})^2 = C_2 \times \frac{N}{K} = 2,02$$

La valeur maxima du $(\text{Chi})^2$ pour un degré de liberté égal à 1 est indiquée sur une table et égale à 3,84.

Ici $(\text{Chi})^2$ étant = à 2,02, la courbe possède une pente satisfaisante.

DL 84 %	= 280 mg/kg
DL 50 %	= 180 —
DL 16 %	= 120 —

$$2s = \text{DL } 84 \% - \text{DL } 16 \% = 160.$$

$$\Sigma \text{DL } 50 = \frac{2s}{\sqrt{2N}}$$

(N' = nombre d'animaux testés aux doses dont les effets attendus sont compris entre 16 et 84 %).

$$\Sigma \text{DL } 50 = 17.$$

$$\text{DL } 50 = 180 \pm 17 \text{ mg/kg}$$

$$S = \frac{\text{DL } 84/\text{DL } 50 + \text{DL } 50/\text{DL } 16}{2} = 1,52$$

$$f \text{ DL } 50 = S^{2,77/\sqrt{N'}} = S^{\text{exposant}}$$

Un abaque donne par simple lecture la valeur des f DL 50 en fonction de celles de S et exposant.

$$f \text{ DL } 50 = 1,19.$$

$$\text{DL } 50 \times f \text{ DL } 50 = 214.$$

$$\frac{\text{DL } 50}{f \text{ DL } 50} = 151.$$

Limites de confiance dans 19/20 cas : 151 à 214 mg/kg

Conclusion

L'examen du Tableau I, s'il ne permet pas d'établir une corrélation générale entre le mode de substitution des diphénoxyacétamides et leur toxicité aiguë, nous incite cependant à souligner certains faits.

Le passage de l'amide non substitué LL 214 aux amides monosubstitués LL 215 et 219, par introduction respective d'un groupement $-\text{CH}_3$ et $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ne s'accompagne pas d'un changement notable de la DL 50.

Par contre, une nouvelle substitution de ces mêmes radicaux sur les LL 215 et 219, conduisant aux amides disubstitués symétriques LL 216 et 217, produit une brusque élévation de la toxicité, dans le premier cas seulement.

Il en résulte que, si on relevait pour les amides monosubstitués $\dots \text{NH}-\text{CH}_3$ et $\dots \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, des DL 50 du même ordre de grandeur, les amides disubstitués $\dots \text{N}(\text{CH}_3)_2$ et $\dots \text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH})_2$ les voient différer sensiblement du simple au double.

Notons aussi les variations de toxicité surprenantes constatées entre deux composés tels que les LL 195 et 218 dont la constitution chimique ne diffère que d'un atome de carbone dans la chaîne latérale.

L'influence exercée sur la toxicité des diphénoxyacétamides par l'apport d'un atome de chlore sur les radicaux phénoliques n'est pas très évidente.

A l'examen du Tableau II on constate une augmentation de la toxicité pour le LL 214, peu de modification pour le LL 215 et une diminution considérable pour les dérivés LL 195 et 216.

Plus significatives seraient peut-être les variations engendrées par l'introduction d'un deuxième atome de chlore et qui consistent généralement en une diminution de la toxicité par rapport à celle des dérivés non chlorés.

CHAPITRE III

RECHERCHE DE L'ACTIVITÉ SPASMOLYTIQUE

Le plan détaillé de ce chapitre est le suivant :

A. — Etude sur la musculature lisse intestinale.

a) in vitro

- Matériel d'étude et méthode utilisés.
- Protocole expérimental.
- Résultats.
 - activité musculotrope.
 - activité neurotrope.
- Enregistrements graphiques.

b) in vivo

- Description de la méthode.
- Marche de l'expérience. — Résultats.

B. — Etude sur l'artère coronaire.

- Description de la méthode.
- Marche de l'expérience.
- Résultats.
- Enregistrements graphiques.
- Conclusion.

Suivant leur mode d'action, les substances douées de propriétés antispasmodiques sur les organes à musculature lisse peuvent être schématiquement divisées en deux groupes :

— Celles qui agissent en inhibant la fonction motrice du système nerveux organo-végétatif.

Le prototype de ces substances à activité dite « neurotrope » est l'atropine.

— Celles qui agissent directement sur la fibre musculaire lisse qu'elles dépriment.

Leur activité est dite « musculotrope » et leur meilleur représentant est la papavérine.

Du point de vue pratique, l'activité spasmolytique (neurotrope ou musculotrope) d'une substance est évaluée comparativement à celle d'un antispasmodique de référence (respectivement l'atropine et la papavérine) et vis-à-vis d'un agent spasmogène déterminé.

Les plus couramment en usage sont :

— l'acétylcholine : spasmogène physiologique, dans le 1^{er} cas ;

— le chlorure de baryum : poison musculotrope artificiel : dans le 2^{ème} cas.

Suivant que l'administration du spasmolytique a lieu avant ou après celle du spasmogène, on détermine respectivement :

— un effet préventif c'est-à-dire s'opposant à l'action ultérieure du spasmogène ;

— un effet curatif, c'est-à-dire provoquant le relâchement du spasme obtenu par une injection antérieure de l'agent spasmogène (116).

(116) D. QUIVY et J. BERTRAND, *Ann. pharm. fr.*, 1948, **6**, 577.

A. — ETUDE SUR LA MUSCULATURE LISSE INTESTINALE

a) *in vitro*

Matériel d'étude et méthode utilisés.

Nous avons opéré sur le duodénum isolé de rat dont les contractions ont été enregistrées graphiquement par la méthode de MAGNUS (117). Un fragment de cet organe plonge dans un récipient contenant 60 cm³ de sérum tyrode oxygéné et maintenu, grâce à un dispositif thermostatique, à une température constante de 32°.

— Protocole expérimental.

Les produits à essayer sont mis en suspension dans le liquide de tyrode.

Leur activité spasmolytique (musculotrope ou neurotrophe) est étudiée comparativement à celle d'un étalon sur l'intestin soumis préalablement à l'effet contracturant d'un agent spasmogène.

Pour la détermination de l'activité musculotrope :

— l'étalon est la papaverine utilisée à des concentrations allant de 2 à 5 γ /cm³ ;

— le spasmogène est le chlorure de baryum à la dose de 0,1 à 0,3 mg/cm³.

Dans le cas d'une étude de l'activité neurotrophe :

— l'étalon est l'atropine, utilisée à des concentrations variant entre 0,01 et 0,04 γ /cm³ ;

— le spasmogène est l'acétylcholine active à la dose de 0,1 γ /cm³.

(117) R. MAGNUS, *Arch. ges. Physiol.*, 1904, **102**, 123.

L'activité du produit à tester ou de référence est déterminée par la dose nécessaire pour relâcher de 50 % le spasme provoqué par l'agent spasmogène.

— Résultats.

Ils sont réunis dans les deux tableaux suivants :

— le premier concerne les diphénoxyacétamides non chlorés et permet de mettre en évidence une relation éventuelle entre leur activité et leur mode de substitution (Tableau III) ;

— le second, groupe comparativement les résultats obtenus pour un certain nombre d'entre eux avec leurs homologues mono et dichlorés (Tableau IV).

TABLEAU III. — ACTIVITE SPASMODYTIQUE
DES LL 214-215-219-221-218-195-216-217-220.
ETUDE IN VITRO SUR DUODENUM ISOLE DE RAT
PAR LA METHODE DE MAGNUS

Nature du produit	Activité musculotrope				Activité neurotrope			
	Dose mg/cm ³	Dose papaverine γ/cm ³	Rapport d'activité	Nombre d'or- ganes	Dose mg/cm ³	Dose atropine γ/cm ³	Rapport d'activité	Nombre d'or- ganes
LL 214	0,020	3,7	5	3	0,038	0,022	1727	3
LL 215	0,060	2,5	24	1	0,016	0,012	1333	2
LL 219	0,070	2,6	28	6	0,110	0,018	5700	6
LL 221	inactif à 1,660	3,3	> 503	1	inactif à 1,600	0,035	> 4571	2
LL 218	0,031	3,6	10	3	0,016	0,018	980	3
LL 195	0,035	3,8	9	7	0,021	0,025	840	5
LL 216	0,100	4,1	24	1	0,028	0,021	1333	1
LL 217	0,31	4,3	70	4	0,182	0,019	9500	5
LL 220	0,078	3,1	26	4	0,055	0,023	2395	2

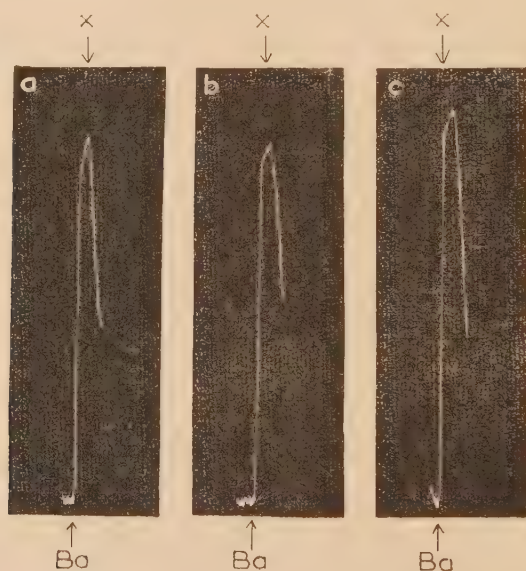
TABLEAU IV. — ACTIVITE SPASMODYTIQUE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
DES LL 214-215-221-195-216.
ETUDE IN VITRO SUR DUODENUM ISOLE DE RAT PAR LA METHODE DE MAGNUS

Nature du produit	Activité musculotrope				Activité neurotrope			
	Dose mg/cm ³	Dose papavérine γ/cm ³	Rapport d'activité	Nombre d'organes	Dose mg/cm ³	Dose atropine γ/cm ³	Rapport d'activité	Nombre d'organes
LL 214 non chloré monochlore dichloré	0,020	3,7	5	3	0,038	0,022	1727	3
	0,050	3,3	15	3	0,050	0,022	2272	3
	inactif à 0,83	4,1	> 207	2	inactif à 0,330	0,022	> 15000	3
LL 215 non chloré monochloré dichloré	0,060	2,5	24	1	0,016	0,012	1333	2
	inactif à 0,83	3,3	> 251	2	0,075	0,012	6250	1
	inactif à 0,83	2,9	> 286	3	—	—	—	—
LL 221 non chloré monochloré dichloré	inactif à 1,660	3,3	> 503	1	inactif à 1,600	0,035	> 4571	2
	inactif à 1,660	3,3	> 503	1	inactif à 1,600	0,035	> 4571	2
	inactif à 1,660	3,3	> 503	1	inactif à 1,600	0,035	> 4571	1
	0,035	3,8	9	7	0,021	0,025	840	5
LL 195 non chloré monochloré dichloré	0,023	3,6	6,3	4	0,010	0,020	500	1
	0,09	4,1	21	3	0,054	0,025	2160	5
	0,100	4,1	24	1	0,028	0,021	1333	1
LL 216 non chloré monochloré dichloré	inactif à 0,83	4,1	> 207	3	inactif à 1,300	0,027	> 59259	3
	0,800	4,1	195	3	1,600	0,033	48484	2

— Enregistrements graphiques.

GRAPHIQUE I.

Action antispasmodique comparée des LL 195 non chloré et monochloré sur la musculature intestinale : inhibition de l'activité contracturante du chlorure de baryum sur fragment de duodénum de rat en survie dans 60 cm³ de tyrode.



Après stabilisation de l'amplitude de la contraction à la répétition d'une dose standard de chlorure de baryum (10 mg/60 cm³), le produit de référence puis le produit à examiner sont ajoutés au bain 1' après l'addition du contracturant, sans lavage intercurrent de la préparation. Entre deux essais consécutifs, lavage de la préparation et contrôle du retour de celle-ci à la sensibilité normale par passage d'une dose de chlorure de baryum.

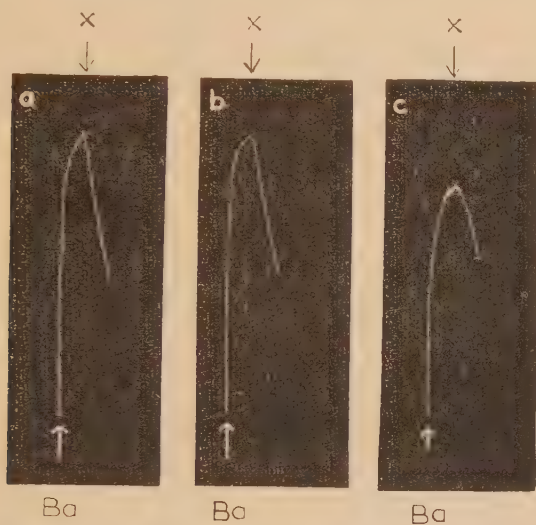
En a) : X = Papavérine 300 γ

b) : X = LL 195 non chloré 1,5 mg

c) : X = LL 195 monochloré 1,5 mg

GRAPHIQUE II.

Action antispasmodique comparée des LL 195 non chloré et dichloré sur la musculature intestinale : inhibition de l'activité contracturante du chlorure de baryum sur fragment de duodénum de rat en survie dans 60 cm³ de tyrode.



Même commentaire que pour le graphique I.

- En a) : X = Papavérine 300 γ
b) : X = LL 195 non chloré 2,5 mg
b) : X = LL 195 dichloré 5 mg

b) *in vivo*

— Description de la méthode.

Cette étude consiste à l'enregistrement des contractions d'une anse intestinale « *in situ* » sur chien chloralalésé et soumis à la respiration artificielle.

Après incision linéaire de la paroi intestinale du côté aborral, on introduit une canule de verre coudée, munie à son extrémité d'un petit ballonnet de caoutchouc.

L'ensemble est rempli d'eau tiède à une pression de 10 à 20 cm d'eau. Les modifications de pression sont enregistrées kymographiquement à l'aide d'un tambour de Marey.

— Marche de l'expérience. Résultats.

On détermine l'aptitude de la substance essayée à antagoniser la réponse spasmogénique induite par l'injection intraveineuse de chlorure de baryum.

Cet essai a été pratiqué sur les LL 214, 215, 216 et 218.

Il a permis de confirmer, *in vivo*, l'activité antispasmodique musculotrope de ces dérivés particulièrement intéressants *in vitro*.

B. — ETUDE SUR L'ARTERE CORONAIRE

— Description de la méthode.

L'activité spasmolytique de la substance se manifeste, vis-à-vis de l'artère coronaire par une dilatation, origine de l'augmentation de son débit.

Nous avons étudié ce phénomène, sur cœur isolé de lapin, par la mesure de variations du débit de perfusion obtenue selon la méthode de LANGENDORFF (118) modifiée par WINDER et THOMAS (119).

Le cœur est maintenu en survie par la circulation d'un sérum artificiel : le liquide de VAN DYKE et HASTINGS, qu'un dispositif spécial permet d'oxygéner et réchauffer à $38 + 1^{\circ}$ avant qu'il n'arrive au cœur, sous une pression maintenue constante tout au long de l'expérience et que nous avons choisie, selon LU (120), de 60 cm d'eau.

(118) O. LANGENDORFF, *Arch. ges. Physiol.*, 1895, **61**, 291.

(119) C. V. WINDER and R. W. THOMAS, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1952, **105**, 282.

(120) F. C. LU, *Rev. canad. Biol.*, 1951, **10**, 42.

Le cœur lui-même est maintenu à 38° dans une enceinte thermostable. Le liquide de perfusion lui est distribué par l'intermédiaire d'une canule fixée à l'aorte. Il parvient à l'oreillette droite d'où il s'échappe par les veines caves supérieures : son débit est enregistré par le compte-gouttes de ROTHLIN.

Après avoir été collectées par un entonnoir garni d'un tampon de gaze hydrophile, les gouttes tombent, une à une, sur une cellule de quartz infiniment sensible et reliée à un amplificateur, lui-même en relation avec un inscripteur totalisateur de FLEISCH qui enregistre le débit de l'écoulement sur kymographe.

Chaque goutte traversant le champ lumineux de la cellule photoélectrique fait s'élever le stylet de 1 mm.

Après un temps fixe, ce dernier retombe automatiquement à zéro et l'on obtient ainsi, sur papier noirci, une courbe dont la hauteur de l'ordonnée est fonction du nombre de gouttes ayant traversé le cœur entre deux chutes du stylet.

Par conséquent, toute augmentation du débit coronarien se traduit par une élévation et toute réduction par une chute du tracé.

On enregistre simultanément les contractions ventriculaires.

— Marche de l'expérience.

Les produits à essayer sont étudiés sur cœur soumis préalablement à l'effet constrictor d'un agent musculotrope.

— Cl_2Ba à (C) de 1.10^{-4} à 2.10^{-4}

Les essais sont effectués comparativement à la papavérine utilisée sur le cœur à des concentrations produisant un effet dilatateur voisin des coronaires.

— Résultats.

Nous les avons groupés en deux tableaux :

— le premier indique l'activité — rapportée à celle de la papavérine — des différents diphénoxyacétamides (Tableau V) ;

— le second, groupe comparativement les résultats obtenus pour cinq séries d'homologues non chlorés, mono et dichlorés (Tableau VI).

TABLEAU V. — ACTION CORONARO-DILATATRICE
DES LL 214-215-219-221-218-195-216-217-220.
ETUDE SUR CŒUR DE LAPIN
PERFUSE PAR LA METHODE DE LANGENDORFF

Produits étudiés	Action de la papaverine		Action des différents LL			Rapport d'activité
	Doses utilisées	Augmentation % du débit coronarien	Doses utilisées	Variations % du débit coronarien	Modifications de l'amplitude ventriculaire exprimées en %	
LL 214	2.10 ⁻⁶	+ 110	2.10 ⁻⁴	+ 185	—	42,5
	1.10 ⁻⁶	+ 82	1.10 ⁻⁴	+ 260	— 90	
	1.10 ⁻⁶	+ 72	5.10 ⁻⁵	+ 78	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 120	5.10 ⁻⁵	+ 180	— 90	
LL 215	1.10 ⁻⁶	+ 82	5.10 ⁻⁵	+ 210	— 90	30
	1.10 ⁻⁶	+ 72	5.10 ⁻⁵	+ 84	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 120	5.10 ⁻⁵	+ 210	— 90	
LL 219	1.10 ⁻⁶	+ 120	5.10 ⁻⁵	+ 60	— 90	72,6
	1.10 ⁻⁶	+ 53	8.10 ⁻⁵	+ 62	— 76	
	1.10 ⁻⁶	+ 47	8.10 ⁻⁵	+ 80	— 84	
	1.10 ⁻⁶	+ 155	8.10 ⁻⁵	+ 165	— 80	
LL 221	1.10 ⁻⁶	+ 53	1.10 ⁻⁴	+ 40	0	?
	1.10 ⁻⁶	+ 78	1.10 ⁻⁴	0	0	
	1.10 ⁻⁶	+ 34	5.10 ⁻⁴	— 53	+ 60 — 35	
	1.10 ⁻⁶	+ 70	1.10 ⁻⁴	— 62	+ 78	
	2.10 ⁻⁶	+ 88	2.10 ⁻⁴	0	—	
LL 218	1.10 ⁻⁶	+ 82	5.10 ⁻⁵	+ 54	— 90	95
	1.10 ⁻⁶	+ 72	1.10 ⁻⁴	+ 54 — 68	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 130	5.10 ⁻⁵	+ 86	— 88	
LL 195	2.10 ⁻⁶	+ 66	5.10 ⁻⁵	+ 25	— 82	60
	2.10 ⁻⁶	+ 65	5.10 ⁻⁵	+ 78 — 16	— 100	
	2.10 ⁻⁶	+ 40	4.10 ⁻⁵	+ 46 — 21	— 84	
LL 216	1.10 ⁻⁶	+ 120	5.10 ⁻⁵	+ 215	—	38
	1.10 ⁻⁶	+ 82	5.10 ⁻⁵	+ 160	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 130	5.10 ⁻⁵	+ 130	— 67	
	1.10 ⁻⁶	+ 143	2.10 ⁻⁵	+ 60	— 90	
LL 217	1.10 ⁻⁶	+ 50	1.10 ⁻⁴	+ 135	—	38
	1.10 ⁻⁶	+ 155	5.10 ⁻⁵	+ 240	— 75	
	1.10 ⁻⁶	+ 70	2.10 ⁻⁵	+ 31	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 143	2.10 ⁻⁵	+ 182	—	
LL 220	1.10 ⁻⁶	+ 53	5.10 ⁻⁵	+ 50	— 68	56
	1.10 ⁻⁶	+ 34	5.10 ⁻⁵	0	—	
	1.10 ⁻⁶	+ 34	1.10 ⁻⁴	+ 82	— 62	
	1.10 ⁻⁶	+ 155	5.10 ⁻⁵	+ 100	— 60	

DES LL 214-215-221-195-216

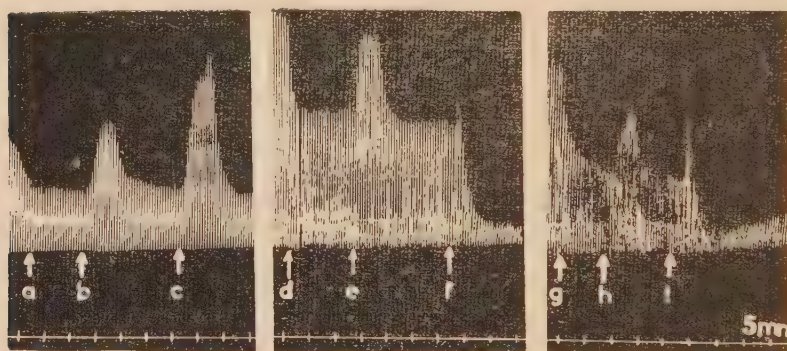
SUR CŒUR DE LAPIN PERFUSE PAR LA METHODE DE LANGENDORFF.

Produits étudiés	Papavérine			Dérivé non chloré			Dérivé monochloré			Dérivé dichloré		
	Doses utilisées	Augmentation % du débit coronarien	Modif. de l'amplit. ventr. expr. en % de sa valeur initiale	Doses utilisées	Augmentation % du débit coronarien	Modif. de l'amplit. ventr. expr. en % de sa valeur initiale	Doses utilisées	Variations % du débit coronarien	Modifications de l'amplitude ventriculaire	Doses utilisées	Variations % du débit coronarien	Modifications de l'amplitude ventriculaire
LL 214	2.10-6	+ 110		2.10-4	+ 185		2.10-4					
	1.10-6	+ 82		1.10-4	+ 260	— 90	1.10-4					
	1.10-6	+ 72		5.10-5	+ 78		5.10-5					
	1.10-6	+ 120		5.10-5	+ 180	— 90	5.10-5					
	2.10-6	+ 59					2.10-4	+ 17	0	2.10-4	+ 48	+ 66 — 25
	2.10-6	+ 67					4.10-4	+ 100 — 70	+ 81 — 81			
LL 215	1.10-6	+ 82		5.10-5	+ 210	— 90						
	1.10-6	+ 72		5.10-5	+ 84							
	1.10-6	+ 120		5.10-5	+ 120	— 90						
	2.10-6	+ 50					1.10-4	+ 12 — 27	+ 26 — 74			
	2.10-6	+ 54					3.10-4	+ 15 — 85	— 100			
	2.10-6	+ 76								2.10-4	— 95	+ 42 — 88
LL 221	1.10-6	+ 53		1.10-4	+ 40	0						
	1.10-6	+ 78		1.10-4	0	0						
	1.10-6	+ 34		5.10-4	— 53	+ 60 — 35						
	1.10-6	+ 70		1.10-4	— 62							
	2.10-6	+ 88		2.10-4	0	+ 78	2.10-4	+ 20	+ 33 — 33	2.10-4	— 100	— 100
	2.10-6	+ 55					2.10-4	+ 27		2.10-4	— 100	— 100
LL 195	2.10-6	+ 43								1.10-4	— 100	
	2.10-6	+ 66		5.10-5	+ 25	— 82						
	2.10-6	+ 65		5.10-5	+ 78	— 100						
	2.10-6	+ 40		4.10-5	+ 46	— 84	4.10-5	+ 27 — 22	— 100			
	2.10-6	+ 58					4.10-5	+ 100	— 100			
	2.10-6	+ 62					2.10-5	+ 18 — 11	— 100	2.10-5	+ 93	— 67
LL 216	1.10-6	+ 120		5.10-5	+ 215							
	1.10-6	+ 82		5.10-5	+ 160	— 90						
	1.10-6	+ 130		5.10-5	+ 130	— 67						
	1.10-6	+ 143		2.10-5	+ 60							
	2.10-6	+ 62					2.10-4	— 100	— 100	2.10-4	+ 62	+ 100 — 50
	2.10-6	+ 49					2.10-4	— 100	— 100			

— Enregistrements graphiques.

GRAPHIQUE III.

Action coronaro-dilatatrice des LL 215 non chloré, mono et dichlorés sur cœur isolé de lapin perfusé par la méthode de Langendorff.



Après stabilisation du débit sous liquide de Van Dyke Hastings normal, la préparation est perfusée par du liquide de Van Dyke additionné de chlorure de baryum.

Les produits à tester sont étudiés comparativement à la papavérine.

En a), d), g) : Perfusion d'une solution de chlorure de baryum,

concentration $1,5 \cdot 10^{-4}$

b), e), h) : Papavérine, concentration $2 \cdot 10^{-6}$

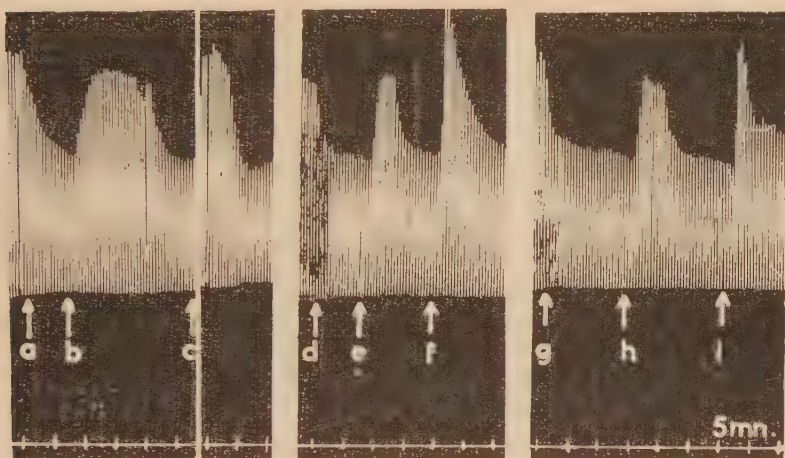
c) : LL 215 non chloré, concentration $5 \cdot 10^{-5}$

f) : LL 215 monochloré, concentration $4 \cdot 10^{-5}$

i) : LL 215 dichloré, concentration $2 \cdot 10^{-6}$

GRAPHIQUE IV.

Action coronaro-dilatatrice des LL 195 non chloré, mono et dichlorés sur cœur isolé de lapin perfusé par la méthode de Langendorff.



Même commentaire que pour le graphique III.

En a), d), g) : Perfusion d'une solution de chlorure de baryum, concentration $1,5 \cdot 10^{-4}$

b), e), h) : Papavérine, concentration $2 \cdot 10^{-6}$

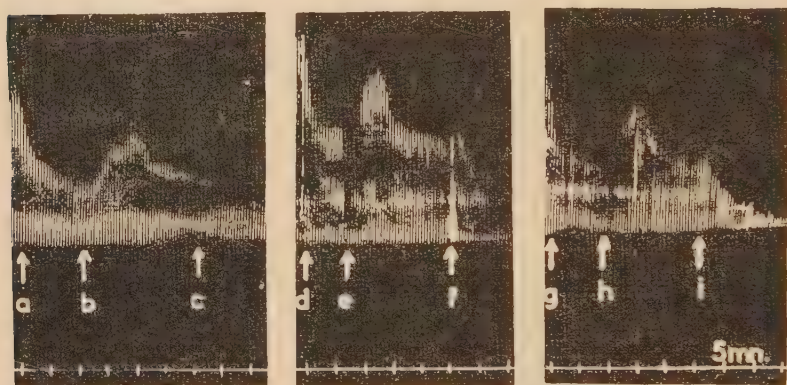
c) : LL 195 non chloré, concentration $5 \cdot 10^{-5}$

f) : LL 195 monochloré, concentration $4 \cdot 10^{-5}$

i) : LL 195 dichloré, concentration $2 \cdot 10^{-5}$

GRAPHIQUE V.

Action coronaro-dilatatrice des LL 221 non chloré, mono et dichlorés sur cœur isolé de lapin perfusé par la méthode de Langendorff.



Même commentaire que pour le graphique III.

En a), d), g) : Perfusion d'une solution de chlorure de baryum,

concentration $1,5 \cdot 10^{-4}$

b), e), h) : Papavérine, concentration $2 \cdot 10^{-6}$

c) : LL 221 non chloré, concentration $1 \cdot 10^{-4}$

f) : LL 221 monochloré, concentration $2 \cdot 10^{-4}$

i) : LL 221 dichloré, concentration $1 \cdot 10^{-4}$

Conclusion.

A l'examen des Tableaux III et IV, on constate, pour l'ensemble des dérivés étudiés sur la musculature intestinale, une activité musculotrope prépondérante par rapport à l'action neurotrope.

Si la substitution aliphatique ne paraît pas favoriser l'activité, l'introduction d'un radical phényle est particulièrement néfaste, et l'anilide est dépourvu de toute activité spasmodique.

Sous réserve que le LL 195 fait exception, le Tableau IV est assez démonstratif du fait que l'introduction de chlore sur le noyau phénolique diminue l'activité.

Enfin, on note d'une façon générale que, pour chaque dérivé, les activités musculotrope et neurotrope varient dans le même sens en fonction de cette introduction de chlore.

L'inactivité du LL 221 comme agent spasmodique musculotrope vis-à-vis de l'intestin se retrouve vis-à-vis de l'artère coronaire.

A cette exception près, les diphénoxyacétamides présentent une activité dilatatrice intéressante quoique nettement inférieure à celle de la papavérine.

Sans nous permettre d'établir une relation activité-nature de la substitution, le Tableau V met en évidence certains faits. L'introduction dans la molécule du LL 214 d'un radical méthyle augmente l'activité. Quand on passe de ce dérivé monosubstitué LL 215 au dérivé disubstitué LL 216, l'activité diminue tout en restant cependant supérieure à celle du dérivé non substitué.

L'introduction similaire d'un, puis deux radicaux hydroxyéthyle conduisant aux dérivés LL 219 et LL 217 s'accompagne d'une baisse de l'activité dans le premier cas et d'une augmentation dans le second cas. Les deux dérivés LL 216 et 217 disubstitués respectivement par des radicaux méthyle et hydroxyéthyle présentent une action du même ordre de grandeur alors que celle des dérivés mono-substitués diffère dans les proportions de 1 à 2.

Du Tableau VI, il ressort un dernier fait : l'introduction d'atomes de chlore sur le noyau phénolique des molécules diminue considérablement — et jusqu'à l'inverser — leur activité musculotrope vis-à-vis de l'artère coronaire.

CHAPITRE IV

ETUDE DE L'ACTION CARDIO-VASCULAIRE

Nous l'avons effectuée, *in vivo*, sur chat normotensif, anesthésié et soumis à la respiration artificielle.

L'anesthésie fut obtenue par injection intrapéritonéale de nembutal à la concentration de 6,5 %.

Le plan adopté pour ce chapitre est le suivant :

- Méthode d'étude ;
 - effet vasculaire,
 - effet cardiaque.
- Marche de l'expérience.
- Résultats.
- Enregistrements graphiques.
- Conclusion.

Méthode d'étude.

EFFET VASCULAIRE.

La pression carotidienne est enregistrée au moyen d'un manomètre de LUDWIG.

Celui-ci est rempli d'un liquide manométrique de même que la canule carotidienne à laquelle il est relié par l'intermédiaire de son olive terminale.

Les oscillations de la colonne de mercure sont enregistrées graphiquement à l'aide d'un flotteur dont le s'v'e s'applique tangentiellement à la surface d'un cylindre.

Un chronographe de JACQUET inscrit simultanément les secondes.

EFFET CARDIAQUE.

On le mesure par l'enregistrement, *in situ*, des battements auriculo-ventriculaires au moyen d'un myocardiographe de CUSHNY par la méthode dite de suspension.

Après ouverture du péricarde en son milieu, on le fixe aux côtes voisines à l'aide d'une aiguille de Reverdin : le cœur est ainsi soulevé en quelque sorte sur un lit péricardique.

A l'aide d'une érigne, on fixe l'auricule droit avec un long fil au crochet d'un tambour manipulateur.

On relie de même le ventricule à un tambour manipulateur à l'aide d'un hameçon pénétrant dans la masse musculaire.

Les deux tambours manipulateurs sont reliés à deux tambours inscripteurs par des tubes de caoutchouc munis de soupapes.

On inscrit ainsi simultanément les mouvements de l'oreillette et du ventricule ainsi que la pression carotidienne : les extrémités des 3 styles étant superposées rigoureusement suivant une même génératrice du cylindre.

Marche de l'expérience.

Les produits à essayer ont été injectés par voie intra-veineuse (veine fémorale) à des doses variant entre 0,1 et 20 mg/kg. La plupart d'entre eux ont été testés à deux doses différentes au minimum.

Résultats.

Ils sont exposés dans les deux tableaux ci-dessous :

— le premier donne les résultats des expériences effectuées sur trois diphénoxycétamides (Tableau VII) ;

— le second, groupe ceux que nous avons obtenus au cours de l'étude comparative de deux d'entre eux avec leurs homologues mono et dichlorés (Tableau VIII).

TABEAU VII. — ACTIVITE CARDIO-VASCULAIRE
DES LL 214-218-216
ETUDE IN VIVO SUR CHAT NORMOTENSIF, ANESTHESIE
ET SOUMIS A LA RESPIRATION ARTIFICIELLE

Nature du produit	Dose utilisée mg/kg	ACTIVITÉ CARDIO-VASCULAIRE		
		Modifications de la tension et des contractions cardiaques exprimées en % de leur valeur initiale		
		Tension artérielle	Contractions ventriculaires	Contractions auriculaires
LL 214	0,1	0	0	0
	1	0	0	0
	5	+ 22	0	0
	5	0	0	0
	20	— 100	— 100	— 100
LL 218	5	0	0	0
	5	0	0	0
	20	0	— 20 ampl.	0
LL 216	5	0	— 12 fréq.	— 13 fréq.
	20	0	0	0

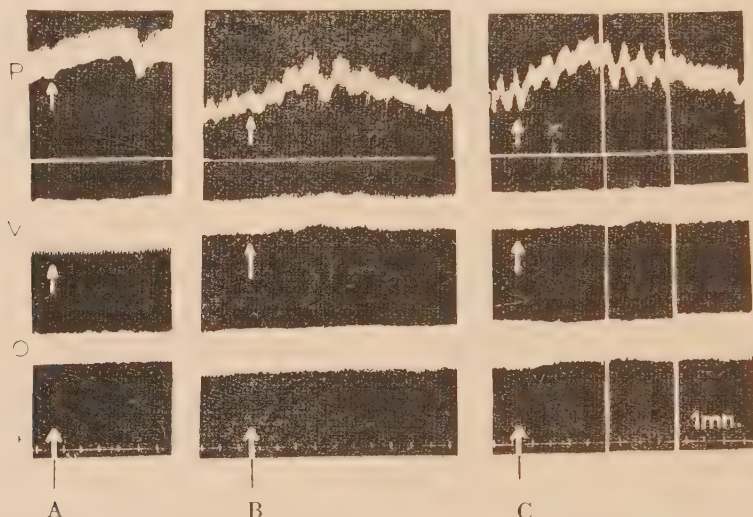
TABLEAU VIII.
 ACTIVITE CARDIO-VASCULAIRE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES MONO ET DICHLORES
 DES LL 214 ET 216
 ETUDE IN VIVO SUR CHAT NORMOTENSIF, ANESTHESIE ET SOUMIS A LA RESPIRATION ARTIFICIELLE

PRODUITS ETUDIES		ACTIVITE CARDIO-VASCULAIRE					
Nature des produits	Doses utilisées mg/kg	Modifications de la tension et des contractions cardiaques exprimées en % de leur valeur initiale					
		Activité du produit non chloré		Activité du produit monochloré		Activité du produit dichloré	
		Tension artérielle	Contract. ventricul. auricul.	Tension artérielle	Contract. ventricul. auricul.	Tension artérielle	Contract. ventricul. auricul.
LL 214	0,1	0	0	0	0	—	—
	1	0	0	0	0	—	—
	5	+ 20	0	0	0	—	—
	5	0	0	+ 32	0	+ 26	0 — 14 ampl.
	20	— 100	— 100	—	—	—	—
LL 216	2	—	—	0	0	—	—
	5	0	— 12 fréq.	+ 50	0 — 30 ampl.	— 100	— 100
	20	0	0	—	—	—	—

Enregistrements graphiques.

GRAPHIQUE VI.

Action cardio-vasculaire comparée des LL 214 non chloré, mono et dichlorés sur chat normotensif, nembutalisé et soumis à la respiration artificielle.



Enregistrement simultané des modifications :

de la pression carotidienne (P)
des contractions ventriculaires (V)
et des contractions auriculaires (O)

sous l'effet d'injections intraveineuses, à la dose de 5 mg/kg, de :

- a) LL 214 non chloré
- b) LL 214 monochloré
- c) LL 214 dichloré.

Conclusion.

Les diphénoxyacétamides chlorés ou non présentent une activité cardio-vasculaire assez faible caractérisée par une hypertension et une action dépressive sur le cœur, limitée à l'un des deux paramètres cardiaques : rythme ou amplitude de la contraction, suivant les cas.

Ces résultats permettent de supposer que l'action hypertensive exercée par les dérivés diphénoxyacétamides est d'origine périphérique.

Mais ce n'est là qu'une hypothèse qui devra être vérifiée par une étude plus poussée.

CHAPITRE V

RECHERCHE D'UNE ACTION PARASYMPATHOLYTIQUE DU LL 218 PAR DEUX TESTS DIFFÉRENTS

Plan du chapitre :

A. — Ralentissement du transit intestinal.

- Méthode d'étude.
- Marche de l'expérience.
- Résultats.

B. — Blocage de la sécrétion de chromodacryorrhée
par les glandes d'HARDÉRIAN.

- Méthode d'étude.
- Marche de l'expérience.
- Résultats.

A. — RALENTISSEMENT DU TRANSIT INTESTINAL

Méthode d'étude.

Selon la méthode de MACHT (121), mise au point par BROWN et WERNER (122), les modifications du transit intestinal sont suivies *in vivo* chez le rat.

Nous avons utilisé cette technique en l'adaptant à la souris (123) : elle consiste à déterminer les variations de la motilité intestinale par mesure de la progression d'un repas coloré.

Les souris utilisées proviennent du même élevage. Elles sont de même sexe et de poids voisins.

On les garde à jeun quelque temps avant l'expérience. Puis le produit à essayer est administré par voie intrapéritonéale.

Cinq minutes après, exactement, les animaux reçoivent par voie buccale 0,5 cm³ d'une suspension colorée de composition suivante :

gomme arabique	5 g
noir animal	10 g
eau	q.s.p. 100 cm ³

Les souris sont ensuite gardées en cage avec une pitance sèche standard *ad libitum*.

30' exactement après l'absorption du repas coloré, c'est-à-dire 35' après le début de l'expérience, elles sont tuées au chloroforme et immédiatement autopsiées ; le tube digestif soigneusement disséqué est étalé sur plaque.

On mesure la longueur d'intestin parcourue par le repas et on calcule la valeur du transit, exprimée par le pourcentage d'intestin parcouru par rapport à sa longueur totale comptée depuis le pylore jusqu'à l'anus.

Marche de l'expérience.

L'activité du produit à différentes doses est mesurée sur des lots de 6 souris par rapport à un lot témoin ne

(121) D. MACHT and J. BARBA-GOSE, *J. amer. pharm. Ass.*, 1931, 20, 558.

(122) B. B. BROWN and H. W. WERNER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, 97, 157.

(123) R. CAHEN and K. TVEDE, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1952, 105, 166.

recevant que le repas coloré et comparativement à un lot de référence recevant une substance étalon : le phosphate de codéine à une dose produisant un effet voisin.

Les valeurs du transit sont calculées :

- d'une part sur les témoins,
- d'autre part sur les souris traitées.

Le rapport des deux nombres trouvés permet d'exprimer le transit, chez les souris traitées, sous forme d'un pourcentage de sa valeur normale.

On calcule à partir de là l'importance de l'inhibition.

Résultats.

TABLEAU IX. — ACTION INHIBITRICE DU LL 218
SUR LE TRANSIT GASTRO-INTESTINAL
ETUDE IN VIVO SUR LA SOURIS PAR LA METHODE DE MACHT

Nature du lot	Nombre d'animaux	Dose de LL 218 admin. 5' avant le repas coloré	Valeur du transit	Transit	Inhibition
				expr. en pourcentages par rapport à la val. init. transit	
Souris témoins	6	Repas coloré seul	77,6 %		
	6	62,5 mg/kg + repas coloré	58 %	75 %	25 %
Souris traitées	6	125 mg/kg + repas coloré	38 %	49 %	51 %
	6	250 mg/kg + repas coloré	25 %	32 %	68 %

B. — BLOCAGE DE LA SECRETION DE CHROMODACRYORRHEE PAR LES GLANDES D'HARDERIAN

Méthode d'étude.

La technique que nous avons utilisée est celle de WINBURY (124) adaptée par CAHEN (125).

(124) M. M. WINBURY, D. M. SCHMALGEMEIER and W. E. HAM-
BOURGER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, **95**, 53.

(125) R. CAHEN, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 3743-3745.

Elle utilise l'effet de l'acétyl- β méthylcholine ou mécholyl comme agent cholinergique sur les glandes d'Harderian.

Administrée par voie intrapéritonéale à la dose de 10 mg/kg, cette substance provoque chez le rat une lachrymation abondante et légèrement teintée de rouge.

Cette sécrétion dite de « larmes de sang » commence deux minutes après l'injection, persiste ordinairement cinq minutes, cessant complètement dans les 15 minutes suivant l'injection.

L'inhibition de cette réponse est utilisée comme terme final de l'essai.

Marche de l'expérience.

Le test se pratique simultanément sur le produit à essayer et sur une substance de référence : l'atropine.

On sélectionne dans un premier temps une série de rats réagissant au mécholyl.

Après un temps de repos, on les divise en différents lots de 6 animaux.

— Une série témoin reçoit une injection de mécholyl toutes les 15 minutes.

— Une série de référence est traitée de même, mais elle est protégée des effets du mécholyl par une injection sous-cutanée d'atropine à la dose de 0,3 mg/kg, 15 minutes exactement avant la première administration de mécholyl.

— Une troisième série reçoit à la place de l'atropine le produit à tester.

On note, chez les rats protégés par l'atropine, et chez ceux du dernier lot, le temps où réapparaît la sécrétion des larmes de sang et le nombre d'animaux qui cessent ainsi d'être protégés.

Résultats.

Le LL 218 administré par voie intra-veineuse à 6 rats à la dose de 250 mg/kg n'en protège aucun contre les effets du mécholyl. On note, en outre, une réaction d'hypotonie. La sécrétion de chromodacryorrhée semble accentuée.

CHAPITRE VI

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

« L'observation directe et minutieuse de l'animal au cours des essais de toxicité permet déjà de déceler l'existence d'une action psychotrope et sa nature dépressive (diminution de la motilité, sommeil, attitude catatonique) ou stimulante (augmentation de la motricité, agressivité, hérississement des poils, etc... (126).

Les orientations deviendront plus objectives si l'on observe le comportement des animaux placés dans des conditions convenablement choisies ; l'observation de ces situations privilégiées constitue l'originalité de ces tests plus ou moins empruntés à la psychophysiologie comparée.

D'abord décrits isolément à l'occasion de publications sur un produit nouveau, ces tests ont fait l'objet ces dernières années de nombreux exposés d'ensemble dans les revues spécialisées ou non, au moins en ce qui concerne les dépresseurs du système nerveux central.

Ils sont extrêmement nombreux bien que se ramenant à quelques types (127 à 132).

Mais quelle que soit la pertinence du choix retenu, ces mesures indirectes de l'action psychopharmacologique chez l'animal ne peuvent avoir isolément qu'une valeur d'information.

Un test isolé ne signifie rien. Une discrimination sérieuse exige une batterie de tests et n'aboutit, cependant,

(126) L. REVOL, *Actual. pharmaceut.*, 1961, **10**, 395.

(127) J. R. BOISSIER, *Thérapie*, 1958, **13**, 1074-1118.

(128) J. R. BOISSIER, *Actual. pharmacol.*, 1959, **12**, 1.

(129) J. R. BOISSIER, *Journées d'études sur l'expertise des médicaments psychiatriques. C. R. des Séances de la Société de Psychopharmacologie de langue française. Extrait de l'Encéphale*, 1961, **4**, 340.

(130) J. LA BARRE et J. J. DESMAREZ, *Journ. Thérapeut. de Paris*, 1958, 213.

(131) G. RAYNAUD, *Prod. pharm.*, 1961, **16**, 99-110, 169-177.

(132) H. RILEY and A. SPINKS, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, **10**, 657-671, 721-740.

qu'à une présomption qui doit être vérifiée et nuancée par des recherches plus étendues avant de procéder au passage à l'homme. »

Plusieurs tests ont été utilisés pour l'étude de nos produits : potentialisation du sommeil expérimental, motilité spontanée, tests de la traction, du tunnel, du rotarod, etc....

Chacun d'eux nous a permis de procéder à une sélection avant de passer à l'essai suivant.

Le plan adopté pour l'exposé de ces expériences n'est cependant pas basé sur cet ordre chronologique.

Le voici détaillé :

A. — *Action sur le comportement.*

Etude des variations de la motilité spontanée.

- Principe de l'expérience.
- Protocole expérimental.
- Résultats.

B. — *Action sur les réflexes.*

a) Test de la traction.

- description
- résultats

b) Test du tunnel

- description
- résultats

c) Test du rotarod

- description
- résultats

C. — *Action sur les effets
de certains réactifs pharmacologiques.*

Etude de l'interaction avec les hypnotiques.

(test de potentialisation du sommeil expérimental)

- description
- résultats

Conclusion

A. — ACTION SUR LE COMPORTEMENT ETUDE DE LA MOTILITE SPONTANEE

Principe de l'expérience.

Les souris sur lesquelles on opère sont placées dans le motilimètre de WINTER et FLATAKER (133) perfectionné par DEWS (134).

Cet appareil est constitué d'une série de cristallisoirs traversés par un faisceau lumineux impressionnant une cellule photoélectrique.

Cette cellule est, elle-même, en relation avec un compteur qui totalise les passages des souris, par unité de temps, devant la cellule photoélectrique: passages marqués par l'interruption du faisceau lumineux.

Protocole expérimental.

Les souris sélectionnées pour ce test sont entraînées, plusieurs jours de suite, par des séjours de quelques heures dans l'appareil. Tous nos produits sont essayés, au minimum, à trois doses différentes. Chaque essai porte sur des lots de 6 souris.

L'administration des produits par voie intrapéritonéale a lieu 15 minutes avant la mise des souris dans le motilimètre.

Elles y sont ensuite maintenues pendant une heure et le nombre des passages enregistrés pour chaque lot est relevé toutes les 15'.

Chaque série d'expériences est conduite simultanément sur des témoins recevant du sérum physiologique.

(133) C. A. WINTER and L. FLATAKER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1951, **103**, 93.

(134) P. B. DEWS, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, 1953, **8**, 46.

Résultats.

TABLEAU X. — ACTION SUR LE COMPORTEMENT D'ENSEMBLE DES ANIMAUX
ETUDE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
DES LL 214-215-195
PAR LES VARIATIONS DE LA MOTILITE SPONTANEE DE LA SOURIS

Nature du produit	Dose utilisée mg/kg	Voie d'administ./	Variations de la motilité exprimées en pourcentages de sa valeur normale et déterminées en fonction du temps (minutes après l'injection)				Nombre de souris soumises au test	Mortalité
			15	30	45	60		
LL 214	50	I.P.	— 65	— 63	— 66	— 62	6	0
			— 72	— 58	— 38	— 27	6	0
			— 60	— 70	— 51	— 46	6	0
	100	I.P.	— 52	— 41	— 69	— 16	6	0
			— 70	— 80	— 57	— 31	6	0
			— 42	— 82	— 68	— 82	6	0
	200	I.P.	— 76	— 63	— 76	— 53	6	0
			— 67	— 89	— 78	— 89	6	0
			— 68	— 94	— 90	— 87	6	0
LL 215	50	I.P.	— 35	— 72	— 55	+ 36	6	0
			— 65	— 81	— 76	— 47	6	0
			— 59	— 89	— 84	— 77	6	0
	100	I.P.	— 39	— 15	— 35	+ 11	6	0
			— 51	+ 14	— 84	— 68	6	0
			— 70	— 72	— 84	— 86	6	0
	200	I.P.	— 69	— 81	— 86	— 85	6	0
			— 57	— 78	— 95	— 84	6	0
			— 79	— 69	— 92	— 60	6	0
LL 195	25	I.P.	— 77	— 48	— 42	— 23	6	0
			— 4	— 7	— 34	— 23	6	0
			— 50	— 66	— 86	— 50	6	0
	50	orale	— 56	— 8	+ 93	+ 73	6	0
			— 38	+ 121	+ 354	— 35	6	0
			— 76	— 14	— 30	— 2	6	0
	50	I.P.	— 88	— 91	— 81	— 90	6	0
			— 78	— 76	— 82	— 87	6	0
			— 82	— 92	— 83	— 68	6	0
	100	I.P.	— 78	— 96	— 93	— 91	6	0
			— 67	— 89	— 95	— 91	6	0
			— 52	— 69	— 83	— 70	6	0

B. — ACTION SUR LES REFLEXES

a) TEST DE LA TRACTION.

Description.

Ce test, proposé par COURVOISIER (135), décrit par BOISSIER (136) se pratique sur souris.

Il utilise un fil de 2 mm de diamètre et 25 cm de longueur tendu à 30 cm de hauteur.

Les souris sont saisies par la peau du dos et la queue, et on présente le fil à leurs pattes antérieures.

L'animal est lâché aussitôt que ses pattes ont saisi le fil : il effectue normalement un rétablissement immédiat.

Est considérée comme répondant au test toute souris qui se montre incapable — dans les 5 secondes — de ce rétablissement amenant, au moins, une des pattes postérieures à toucher le fil.

Chaque essai porte sur 5 à 6 souris.

Les produits à tester sont injectés par voie intrapéritonéale à différentes doses.

Un essai parallèle est effectué dans les mêmes conditions, avec un produit de référence : la chlorpromazine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg.

Le test est répété à des temps réguliers après l'injection.

On note chaque fois le nombre de souris répondant au test et calcule le pourcentage qu'il représente.

(135) S. COURVOISIER, *J. clin. exper. Psychopathol.*, 1956, **17**, 25.

(136) J. R. BOISSIER, P. SIMON, *Thérapie*, 1960, **15**, 1170.

Résultats.

TABLEAU XI. — ACTION SUR LES REFLEXES
ETUDE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
DES LL 214-215-195 PAR LE TEST DE LA TRACTION

Nature du produit	Dose utilisée mg/kg	Voie d'administ	Pourcentage de souris répondant au test en fonction du temps d'exp. exprimé en minutes après l'injection				Nombre de souris soumises au test	Mortalité		
			15	30	60	90				
CHLORPROMAZINE	5	S.C	50	50	66	66	6	0		
LL 214	non chloré monochloré dichloré	50	I.P	0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
	non chloré monochloré dichloré	100	I.P	0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
	non chloré monochloré dichloré	200	I.P	0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
	CHLORPROMAZINE	2,5	S.C	33	33	33	16	6	0	
	LL 215	non chloré monochloré dichloré	50	I.P	0	0	16	0	6	0
					0	33	0	0	6	0
0					0	0	0	6	0	
non chloré monochloré dichloré		100	I.P	0	0	16	0	6	0	
				0	0	0	0	6	0	
				0	16	0	0	6	0	
non chloré monochloré dichloré		200	I.P	16	0	16	0	6	0	
				0	0	16	0	6	0	
				0	0	16	0	6	0	
CHLORPROMAZINE		2,5	S.C	0	0	16	33	6	0	
LL 195		non chloré monochloré dichloré	50	I.P	0	0	0	0	6	0
					0	16	16	16	6	0
	20				0	0	0	5	0	
	non chloré monochloré dichloré	100	I.P	60	20	20	0	6	1	
				0	0	0	0	5	0	
				16	33	33	50	6	0	

b) TEST DU TUNNEL.

Description.

Elle a été faite récemment par différents auteurs.

Ce test utilise également la souris (137-138).

Il consiste à la placer dans un tube de verre de 30 cm de longueur et dont le diamètre est fonction du poids de l'animal.

Le tube étant disposé verticalement, une souris normale le remonte, à reculons, en 6 à 9".

Sont considérées comme répondant au test toutes celles ne parvenant pas à remonter en moins de dix secondes.

On sélectionne un certain nombre de souris se comportant normalement vis-à-vis de ce test.

Les produits à tester sont administrés par voie intrapéritonéale.

Chaque essai est réalisé sur 6 souris, comparativement à un lot témoin recevant une injection sous-cutanée de chlorpromazine : substance de référence.

Les souris de chaque groupe sont soumises au test à intervalles de temps réguliers après les injections : 15, 30, 60, 90'.

On note pour chaque essai le nombre d'animaux répondant au test et calcule le pourcentage qu'il représente..

(137) J. R. BOISSIER, J. TARDY et J. C. DIVERRES, *Medicina exper.*, 1960, **3**, 81.

(138) F. SANDBERG, *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, **9**, 203.

Résultats

TABLEAU XII. — ACTION SUR LES REFLEXES
 ETUDE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
 DES LL 214-215-195 PAR LE TEST DU TUNNEL

Nature du produit		utilisée Dose mg/kg	Voie d'administ.	Pourcentage de souris répondant au test en fonction du temps d'exp. exprimé en minutes après l'injection				Nombre de souris soumises au test	Mortalité					
				15	30	60	90							
CHLORPROMAZINE		5	S.C	50	50	100	100	6	0					
LL 214	non chloré monochloré dichloré	50	I.P	16 0 0	0 0 0	50 0 0	33 0 0	6 6 6	0 0 0					
				non chloré monochloré dichloré	100	I.P	66 80 16	100 100 50	83 80 0	83 80 0	6 5 6	0 0 0		
							non chloré monochloré dichloré	200	I.P	66 0 0	16 0 0	16 0 0	0 0 0	6 6 5
	CHLORPROMAZINE		2,5							S.C	16	50	50	66
	LL 215	non chloré monochloré dichloré	50	I.P	16 0 16	16 0 0				16 0 0	33 0 0	6 6 6	0 0 0	
					non chloré monochloré dichloré	100	I.P	16 0 40	16 0 40	16 16 20	16 16 20	6 6 5	0 0 0	
								non chloré monochloré dichloré	200	I.P	20 50 50	60 33 33	60 16 0	20 0 0
		CHLORPROMAZINE		2,5							S.C	33	16	50
		LL 195	non chloré monochloré dichloré	50	I.P	0 16 0	0 16 0				33 16 0	33 16 0	6 6 6	0 0 0
non chloré monochloré dichloré						100	I.P	100 80 16	40 40 33	40 20 83	20 20 66	6 5 6	1 0 0	

c) TEST DU ROTAROD.

Description.

Ce test, inspiré de GROSS (139), utilise un axe épais de bois non équarri tournant horizontalement à faible vitesse.

Des cercles opaques, solitaires de la tige, divisent celle-ci en 6 sections égales sur lesquelles sont déposées les souris.

Une souris se maintient, normalement, un temps toujours supérieur à 300 secondes.

Est considérée comme répondant au test toute souris tombant avant deux minutes.

On sélectionne un certain nombre de souris se maintenant normalement sur l'axe pendant 2 minutes.

Les produits à tester sont injectés par voie intra-péritonéale à diverses doses.

Chaque essai porte sur 6 souris qu'on dépose sur la tige à intervalles de temps déterminés après l'injection.

On note chaque fois le nombre de chutes et le temps moyen de séjour sur la tige jusqu'à la chute.

Pour chaque dose essayée, on calcule le pourcentage de souris répondant au test en fonction du temps.

L'activité du produit est évaluée comparativement à celle d'un étalon : la chlorpromazine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 2 mg/kg.

(139) J. TRIPOD, A. STUDER, R. MEIER, *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1957, **112**, 319.

Résultats

TABLEAU XIII. — ACTION SUR LES REFLEXES
ETUDE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES, MONO ET DICHLORES
DES LL 215 ET 195 PAR LE TEST DU ROTAROD

Nature du produit	Dose utilisée mg/kg	d'administ. Voie	Pourcentage de souris répondant au test en fonction du temps d'exp. exprimé en minutes après l'injection				Nombre de souris soumises au test	Mortalité
			15	30	60	90		
CHLORPROMAZINE	2	S.C	33	16	33	66	6	0
non chloré	50	I.P.	0	0	0	0	6	0
monochloré			0	0	0	0	6	0
dichloré			0	0	0	0	6	0
non chloré	100	I.P	0	16	0	16	6	0
monochloré			16	16	16	16	6	0
dichloré			0	16	0	0	6	0
non chloré	200	I.P	0	0	0	0	6	0
monochlore			33	0	0	16	6	0
dichloré			16	16	16	16	6	0
CHLORPROMAZINE	2	S.C	16	66	33	33	6	0
non chloré	50	I.P	16	16	0	0	6	0
monochloré			0	0	0	0	6	0
dichloré			16	16	0	0	6	0
non chloré	100	I.P	100	83	33	16	6	0
monochloré			50	50	33	16	6	0
dichloré			33	33	16	0	6	0

C. — ACTION SUR LES EFFETS DE CERTAINS REACTIFS PHARMACOLOGIQUES

Interaction avec les hypnotiques.

Test de potentialisation du sommeil expérimental.

Si, selon certains auteurs (140), cette étude a été faite sur le lapin, il n'en reste pas moins que l'animal le plus couramment utilisé est la souris (141-142).

(140) B. B. BROWN and H. W. WERNER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1954, **110**, 180.

(141) E. T. KIMURA and R. K. RICHARDS, *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1957, **110**, 29-42.

(142) A. N. NOVELLI and M. L. TAINTER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1943, **77**, 324-331.

C'est sur elle que nous avons mis en évidence l'interaction de nos produits avec l'hexobarbital (143), par l'étude des variations de l'effet hypnotique de l'hexobarbital, suivant que son administration est précédée, ou non, de celle du produit à tester.

Nous avons pris comme critère du sommeil la perte du réflexe de retournement ou « righting reflex ».

On considère que l'animal a répondu au test lorsque, mis en décubitus dorsal, il se montre incapable de se rétablir sur ses pattes en moins de 10 secondes.

Technique.

Chaque essai porte sur un lot de 6 souris.

On détermine tout d'abord la durée du sommeil induit par l'hexobarbital seul, injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 100 mg/kg.

Puis on étudie les variations de l'effet hypnotique de l'hexobarbital lorsque son administration est précédée de celle du produit à tester.

L'activité de ce produit est mesurée par l'augmentation ou la diminution du temps de sommeil qu'il engendre, exprimée en pourcentage par rapport à sa valeur initiale.

Les produits à tester sont administrés par voie intra-péritonéale à des doses variant entre 50 et 400 mg/kg.

Leur effet est comparé à celui de la chlorpromazine, étalon de référence, administrée par voie orale à la dose de 5 mg/kg.

Résultats.

On a effectué leur analyse statistique par la méthode de FISHER (144) et on les a groupés dans le Tableau XIV.

(143) C. H. HOLTEN and V. LARSEN, *Acta pharmacol. toxicol.*, 1956, **12**, 346-363.

(144) R. A. FISHER, *Statistical methods for Research Workers* Oliver and Boyd, Edinburg, 1946.

TABLEAU XIV. — INTERACTION AVEC LES HYPNOTIQUES
 ETUDE COMPAREE DES HOMOLOGUES NON CHLORES MONO ET DICHLORES
 DES LL 214-215-195-221-216
 PAR LE TEST DE POTENTIALISATION DES EFFETS DE L'HEXOBARBITAL

Nature du produit		Dose utilisée mg/kg	Voie d'administ.	Durée du sommeil (minutes)	c	t	p	Variation de cette durée expr. en % e sa valeur initiale	Nombre d'animaux	Mortalité
HEXOBARBITAL		100	I.P	60	17,26				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	136	31,87	2,09	0,05 0,1	+ 126	6	0
LL 214	non chloré			115	28,46	1,70	0,1 0,2	+ 91	6	1
	monochloré	50	I.P	150	35,76	2,26	0,02 0,05	+ 150	6	0
	dichloré			138	34,01	2,04	0,05 0,1	+ 130	6	0
	non chloré			203	42,11	3,27	< 0,01	+ 238	6	0
	monochloré	100	I.P	133	25,13	2,39	0,02 0,05	+ 121	6	0
	dichloré			138	22,82	2,72	0,02 0,05	+ 130	6	0
HEXOBARBITAL		100	I.P	40	26				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	126	19,72	4,21	< 0,01	+ 215	6	0
LL 214	monochloré			138	17,63	5,34	< 0,01	+ 245	6	0
	dichloré	200	I.P	145	44,06	2,36	0,02 0,05	+ 262	6	0
HEXOBARBITAL		100	I.P	94	55,42				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	114	15,81	1,25	0,2 0,3	+ 21	6	0
LL 215	non chloré			85	16,61	0,15	0,7 0,8	— 9	6	0
	monochloré	50	I.P	48	12,68	0,80	0,4 0,5	— 48	6	0
	dichloré			45	13,60	0,85	0,4 0,5	— 52	6	0
HEXOBARBITAL		100	I.P	60	17,26				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	136	31,87	2,09	0,05 0,1	+ 126	6	0
LL 215	non chloré			213	40,70	3,46	< 0,01	+ 225	6	0
	monochloré	100	I.P	164	24,69	3,45	< 0,01	+ 173	6	0
	dichloré			117	23,04	1,97	0,05 0,1	+ 95	6	0
	non chloré			283	48,92	4,29	< 0,01	+ 371	6	0
	monochloré	200	I.P	225	35,49	4,18	< 0,01	+ 275	6	0
	dichloré			115	28,46	1,70	0,1 0,2	+ 91	6	0

Nature du produit		Dose utilisée mg/kg	Voie d'administr.	Durée du sommeil (minutes)	e	t	p	Variation de cette durée expr. en % de sa valeur initiale	Nombre d'animaux	Mortalité
HEXOBARBITAL		100	I.P.	89	27,18				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	130	16,27	1,29	0,2 0,3	+	46	6
non chloré				63	28,47	0,66	0,5 0,6	—	29	6
monochloré		50	I.P.	126	39,25	0,77	0,4 0,5	+	41	6
dichloré				102	25,98	0,34	0,5 0,7	+	14	6
non chloré				117	21,36	0,80	0,4 0,5	+	31	6
LL 221	monochloré	200	I.P.	68	16,79	0,65	0,5 0,6	—	23	6
	dichloré			70	12,04	0,55	0,5 0,6	—	21	6
	non chloré			101	25,05	0,31	0,7 0,8	+	13	6
	monochloré	400	I.P.	60	25,49	0,77	0,4 0,5	—	32	6
	dichloré			107	18,19	0,55	0,5 0,6	+	20	6
HEXOBARBITAL		100	I.P.	40	5,09				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	126	19,72	4,21	< 0,01	+	215	6
non chloré				124	40,26	2,06	0,05 0,1	+	210	6
LL 195	monochloré	50	I.P.	175	40	3,34	< 0,01	+	342	6
	dichloré			165	36,51	3,48	< 0,01	+	312	6
	non chloré			140	26,97	3,75	< 0,01	+	250	6
	monochloré	100	I.P.	235	44,77	3,80	< 0,01	+	485	6
	dichloré			142	39,07	2,58	0,06	+	255	6
HEXOBARBITAL		100	I.P.	94	55,43				6	0
CHLORPROMAZINE		5	orale	114	15,81	0,347	0,7 0,8	+	21	6
non chloré				185	46,58	0,25	0,2 0,3	+	96	6
monochlore				73	29,30	0,334	0,6 0,7	—	22	6
dichloré		50	I.P.	64	16,70	0,518	0,6 0,7	—	31	6
non chloré				357	12,48	4,39	< 0,01	+	279	6
LL 216	monochloré	100	I.P.	43	14,69	0,889	0,3 0,4	—	54	6
	dichloré			83	20,02	0,126	0,8 0,9	—	11	6
	non chloré			301	42,80	2,06	0,01 0,02	+	220	6
	monochloré	200	I.P.	68	19,84	0,44	0,6 0,7	—	27	6
	dichloré			118	19,46	0,408	0,6 0,7	+	27	6

Conclusion.

Le fait particulièrement frappant à l'examen du Tableau X est sa grande uniformité.

Tous les produits étudiés, chlorés ou non, injectés par voie intrapéritonéale, diminuent la motilité spontanée de la souris, et d'une façon assez régulière, sans égard — semble-t-il — à la nature de leur noyau, à leur mode de substitution, à la dose utilisée et même au temps d'expérimentation, à moins que nous ne devions signaler ici le faible clocher que l'on remarque 30 à 45' après l'injection...

Le seul accident très net venant rompre cette monotonie est présenté par le LL 195 monochloré dont l'activité est minime à la dose de 25 mg/kg.

Les tableaux XI, XII et XIII montrent que les diphénoxyacétamides modifient assez peu, dans l'ensemble, les réflexes de la souris étudiés par les tests de la traction, du tunnel et du rotarod.

Mais ici le facteur dose est d'une importance capitale : il existe, pour chaque série de dérivés, une dose à laquelle l'action s'exerce, sinon exclusivement, du moins préférentiellement.

Cette dose semble dépendre plus particulièrement du mode de substitution de l'amide : elle est la même pour les homologues non chlorés, mono et dichlorés et se montre active vis-à-vis des trois tests.

Enfin, à l'exclusion du LL 221 chloré ou non et du LL 216 chloré, il ressort du Tableau XIV, que tout les dérivés étudiés sont de bons potentialisateurs du sommeil expérimental produit par l'hexobarbital.

Si certains sont actifs à toutes les doses : tels les LL 214 et 195, celles-ci reprennent leur rôle de premier plan avec le LL 215 contrôlant, non seulement l'intensité, mais la nature de l'activité.

Enfin, l'introduction d'un ou deux atomes de chlore dans la molécule entraîne peu de variation d'activité ; exception est faite, cependant, pour le LL 216 où le passage du dérivé non chloré au dérivé monochloré correspond à une inversion d'action.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

L'interprétation des résultats en pharmacologie, souvent difficile, est, du moins, toujours délicate.

Vouloir expliquer chaque phénomène observé, c'est s'exposer à entâcher d'erreur une vérité pure et simple, souligne Claude BERNARD...

Cependant, il semble nécessaire, aux termes de tout travail, d'en donner une vue d'ensemble, et d'en dégager le fait essentiel par une analyse minutieuse des résultats obtenus.

C'est ce que nous tenterons de faire, aussi brièvement que possible, sous réserve d'observer une certaine prudence et tout en nous efforçant de rester objectifs.

A l'issue de nos différents chapitres, nous avons dissocié, pour chaque activité pharmacologique, des relations existant entre l'intensité de l'action et la structure des composés : nature du noyau, d'une part ; substitution de la chaîne latérale, d'autre part.

Nous allons, maintenant, regrouper ces résultats, afin d'effectuer une comparaison de chaque dérivé diversement substitué avec l'amide non substitué LL 214, vis-à-vis des diverses activités examinées, et mettre ainsi en évidence les substitutions particulièrement intéressantes.

Nous procéderons ensuite à la comparaison des homologues chlorés et dichlorés avec le dérivé non chloré correspondant, afin de juger, pour chacun, de l'influence exercée par la nature du noyau sur les différentes activités.

■
* *

Avant d'aborder cet exposé, il semble nécessaire de souligner, qu'en raison de leur faible solubilité dans l'eau, tous nos produits ont été essayés sous forme de suspension, ce qui, évidemment, fournit des résultats plus variables. Les variations d'activité et de toxicité constatées ne paraissent, cependant, pas liées directement et exclusivement aux différences de solubilité.

Nous avons déjà vu, à l'examen du Tableau I, que les substituants ont, suivant leur nature, des effets variables sur la toxicité ; c'est pourquoi, dans la comparaison des activités des divers composés avec celles du LL 214, nous tiendrons rigoureusement compte de leur toxicité réciproque, accordant toute son importance à la valeur du coefficient thérapeutique :

$$\frac{\text{dose active}}{\text{dose toxique}}$$

— La confrontation des résultats obtenus au cours de l'étude pharmacologique des LL 214 et 215, montre que la substitution par un radical méthyle n'est pas toujours défavorable, d'autant que la toxicité se trouve quelque peu affaiblie.

Au niveau du système nerveux central, l'action sédatrice est légèrement diminuée : potentialisateur du sommeil expérimental presque aussi puissant que le LL 214 — tout au moins à la dose de 100 mg — le LL 215 diminue moins fortement la motilité spontanée de la souris mais présente une activité légèrement supérieure sur les réflexes.

L'effet le plus important consiste en une augmentation notable de l'action coronaro-dilatatrice, alors que l'activité spasmolytique s'exerçant sur l'intestin préférentiellement vis-à-vis du chlorure de baryum est considérablement amoindrie.

— Les radicaux monophényle et monohydroxyéthyle exercent une influence particulièrement néfaste dans les LL 221 et 219 dont les activités sont — sinon inversées — du moins beaucoup affaiblies par rapport à celles du LL 214.

— Moins net est le cas du LL 195.

Si certaines actions pharmacologiques sont nettement inférieures à celles du LL 214, telles l'activité spasmolytique musculotrope sur la musculature intestinale et l'activité coronaro-dilatatrice, d'autres, notamment au niveau du système nerveux central, s'exercent beaucoup plus puissamment.

A la dose de 50 mg, le LL 195 diminue plus fortement la motilité spontanée de la souris et prolonge davantage le temps de sommeil produit par l'hexobarbital.

Cependant, en raison de sa toxicité élevée, il ne possède vis-à-vis d'aucun test un coefficient thérapeutique supérieur à celui du LL 214.

— Le noyau morpholine ne semble pas exercer d'influence plus avantageuse dans le LL 218 où la diminution de toxicité s'accompagne d'une baisse d'activité.

— La disubstitution entraîne chez tous les diphénoxyacétamides étudiés une augmentation de toxicité : si le coefficient thérapeutique pour les diverses activités examinées se trouve, de ce fait, inférieur à ceux du LL 214 pour les dérivés LL 217 et 220, il n'en reste pas moins que l'intérêt du LL 216 est manifeste pour son action potentialisatrice du sommeil expérimental.

Cette première récapitulation nous permet de souligner l'intérêt plus particulier de deux dérivés, les LL 215 et 216 qui ont retenu notre attention, respectivement, pour leurs activités coronaro-dilatatrice et potentialisatrice du sommeil.

Sans vouloir doter cette remarque d'une portée générale à laquelle nos recherches limitées ne sauraient nous donner le droit de prétendre, nous soulignons, ici, l'influence favorable que paraissent exercer les substitutions légères sur l'activité des diphénoxyacétamides.

L'introduction d'atomes de chlore sur les noyaux phénoliques est rarement avantageuse.

Chez tous les dérivés mono et dichlorés étudiés, à l'exception du LL 195 monochloré, l'activité spasmolytique musculotrope vis-à-vis de l'intestin est très inférieure à celle de l'homologue non chloré correspondant.

L'action coronaro-dilatatrice diminue jusqu'à s'annuler et même s'inverser, tandis que se manifestent des phénomènes de toxicité sur le cœur, particulièrement sensibles chez les dérivés dichlorés.

Seule, l'activité sur le système nerveux central est moins nettement touchée, et on note, même, sur le LL 195 monochloré, une nette augmentation de l'action potentialisatrice du sommeil expérimental par rapport à son homologue non chloré.

Cet avantage s'ajoute à celui d'une toxicité affaiblie. Cependant, comparé au LL 214 non chloré, le coefficient thérapeutique du LL 195 monochloré est inférieur.

En résumé, trois dérivés nous paraissent plus particulièrement intéressants dans la série des diphénoxyacétamides non chlorés :

- le N-méthyl diphénoxyacétamide ou LL 215 ;
- le N-diméthyl diphénoxyacétamide ou LL 216 ;
- et le diphénoxyacétamide lui-même ou LL 214

qui reste le composé dont l'activité spasmolytique musculotrope au niveau de l'intestin est la plus puissante.

Il est bien évident que la valeur de ces dérivés ne peut être estimée sur la seule base des résultats obtenus au cours de notre étude pharmacologique.

Nous ne saurions, d'ailleurs, attribuer à celle-ci un rôle autre que celui d'un screening qui, tout en nous permettant, par une première sélection, d'éliminer un certain nombre de dérivés, nous incite à poursuivre, sur quelques unités seulement, une étude pharmacologique beaucoup plus approfondie.

CONCLUSIONS

Notre travail a consisté, d'une part en la préparation et l'étude chimique d'une cinquantaine de composés nouveaux appartenant aux acides diphénoxyacétique, bis-[chloro-4 phénoxy] et bis-[dichloro-2,4 phénoxy] acétiques ; d'autre part dans l'exploration pharmacologique d'un certain nombre d'entre eux.

Ces composés sont, pour la plupart, des amides, mais, parmi eux, figurent, cependant, quelques esters et acides hydroxamiques.

Les amides ont été obtenus à partir des chlorures d'acides ou des esters correspondants selon quatre procédés principaux :

— addition lente et ménagée, à la solution chloroformique du chlorure d'acide, de l'amine pure ou diluée :

en quantités équimoléculaires s'il s'agit de diamine primaire-tertiaire : *Procédé A*.

en quantités, au minimum bimoléculaires, s'il s'agit de monoamine : *Procédé B*.

action à froid d'un excès d'amine sur l'ester en solution éthalonique : *Procédé C*.

— chauffage deux heures à ébullition de l'ester et de l'amine en excès et en milieu alcoolique : *Procédé D*.

Les anilides furent obtenus par chauffage de l'acide lui-même avec l'aniline en gros excès,

et les acides hydroxamiques, par ébullition, en milieu alcoolique, des esters correspondants avec un excès d'hydroxylamine formée extemporanément dans le milieu réactionnel par action de l'acétate de potassium sur son chlorhydrate.

L'étude pharmacodynamique des diphénoxyacétamides présente une double orientation :

1) Recherche de leurs propriétés pesticides (herbicides-fongicides et insecticides).

2) Après détermination de leur toxicité aiguë, étude, sur l'animal, de leurs propriétés pharmaco-thérapeutiques comprenant essentiellement : une recherche d'activité spasmolytique, coronaro-dilatatrice, cardio-vasculaire, dépressive sur le système nerveux central.

Si l'activité pesticide de ces dérivés s'est montrée décevante, l'essai sur l'animal a fourni un certain nombre de résultats qui ne sont pas dépourvus d'intérêt.

D'une manière générale, les diphénoxyacétamides sont des produits peu toxiques, dont les doses létales 50, déterminées chez la souris par voie intra-péritonéale se situent, en moyenne, aux environs de 1000 à 1500 mg/kg.

Leur activité spasmolytique est manifeste.

Mise en évidence, in vitro, par enregistrement des contractions d'un fragment de duodenum de rat par la méthode de MAGNUS, elle a été confirmée, in vivo, sur le chien.

De nature essentiellement musculotrope, elle se manifeste vis-à-vis du spasme provoqué par le chlorure de baryum mais modifie peu celui de l'acétylcholine.

Sur l'artère coronaire, les diphénoxyacétamides non chlorés, provoquent, d'une manière générale, une dilatation, à l'origine de l'augmentation du débit de perfusion qu'on enregistre sur cœur de lapin selon la méthode de LANGENDORFF.

L'action cardio-vasculaire, étudiée in vivo, sur chat normotensif, est assez faible.

Plus significatifs, par contre, sont les effets dépresseurs exercés sur le système nerveux central de la souris.

Les dérivés des acides diphénoxyacétiques, dans leur grande majorité, potentialisent les effets hypnotiques de l'hexobarbital et diminuent la motilité spontanée de la souris.

Par contre, ils exercent peu d'influence sur les réflexes étudiés par les tests de la traction, du tunnel et du rotarod.

Sans mettre en évidence quelque relation générale structure-activité, l'étude des acétamides disubstitués par des radicaux phénoliques chlorés ou non, a permis de constater que ces radicaux ne modifient pas l'activité pharmacologique dans sa nature essentielle mais seulement dans son intensité.

Les dérivés des acides diphénoxyacétique, bis-(chloro-4 phénoxy) et bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétiques forment un ensemble de composés étroitement liés sur le plan pharmacologique.

Composés nouveaux préparés

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
<i>Dérivés de l'acide diphénoxyacétique : (R₁)₃CH—COOH</i> R ₁ = C ₆ H ₅ O		
I. — ESTERS		
Diphénoxyacétate de méthyle	(R ₁) ₃ CH—COOCH ₃	134-138° 1 mm Hg
II. — AMIDES		
1) <i>Amides monosubstitués</i>		
N-méthyl diphénoxyacétamide	(R ₁) ₃ CH—CO—NH—CH ₃	104°
N-(N-propylmorpholinyl) diphénoxyacétamide	(R ₁) ₃ CH—CO—NH—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 & \text{O} \\ & \\ & \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$	87°
N-(β-hydroxyéthyl) diphénoxyacétamide	(R ₁) ₃ CH—CO—NH—CH ₂ —CH ₂ OH	65°
N-(β-chloréthyl) diphénoxyacétamide	(R ₁) ₃ CH—CO—NH—CH ₂ —CH ₂ Cl	110°
2) <i>Amides disubstitués</i>		
N-(Di β-hydroxyéthyl) diphénoxyacétamide	(R ₁) ₃ CH—CO—N $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} & \\ & \\ & \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	94-95°

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
N-(Di β-chloréthyl) diphénoxycétamide	$(R_1)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2Cl \\ \diagdown CH_2-CH_2Cl \end{array}$	73°
N-(Diphénoxycétyl) N'-(p-chlorophényl) pipérazine	$(R_1)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-C_6H_4Cl, OH,$	126°
N,N'-Bis-(diphénoxycétyl) pipérazine	$(R_1)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-CO-CH(R_1)_2$	138°
III. — ACIDE HYDROXAMIQUE		
Acide diphénoxycétohydroxamique	$(R_1)_2CH-C \begin{array}{c} \diagup OH \\ \diagdown N-OH \end{array}$	109°
IV. — DERIVES AMMONIUM QUATERNAIRES		
Iodométhylate de N-(N-propylmorpholinyl) diphénoxycétamide	$\left[(R_1)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} \overset{CH_3}{ } O \right]^+ I^-$	194°
Iodométhylate de N-(N-éthylmorpholinyl) diphénoxycétamide	$\left[(R_1)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} \overset{CH_3}{ } O \right]^+ I^-$	150°
I. — ESTERS		
Bis-(chloro-4 phénoxy) acétate d'éthyle	$(R_1)_2CH-COOC_2H_5$	44-45°

Dérivés de l'acide bis-(chloro-4 phénoxy) acétique : $(R_1)_3CH-COOH$ $R_2 = ClC_6H_4O$

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
Bis(chloro-4 phénoxy) acétate de méthyle	$(R_2)_2CH-CO-OCH_3$	63°
II. — CHLORURE D'ACIDE		
Chlorure de bis(chloro-4 phénoxy) acétyle	$(R_2)_2CH-CO-Cl$	huile décomp. par la chaleur
III. — AMIDES		
1) <i>Amide non substitué</i>		
Bis(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH_2$	100°
2) <i>Amides monosubstitués</i>		
N-méthyl bis(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_3$	126-127°
N-(β-hydroxyéthyl) bis(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	121,5°
N-(β-chloréthyl) bis(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_2-CH_2Cl$	114°
N,N'-di [bis(chloro-4 phénoxy) acétyl] éthanediamine	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_2-CH_2-NH-CO-CH(R_2)_2$	170-171°
Bis(chloro-4 phénoxy) acétylurée	$(R_2)_2CH-CO-NH-CO-NH_2$	133°
Bis(chloro-4 phénoxy) acéthydrazide	$(R_2)_2CH-CO-NH-NH_2$	140°
N-(N-éthylmorpholinyl) di-(p-chlorophénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2-O \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array}$	122° (Chl-)
N-(N-éthylmorpholinyl) di-(p-chlorophénoxy) acétamide	$(R_2)_2CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2-O \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array}$	159° (Chl-)

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
N-phényl bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_2CH-CO-NH-C_6H_5$	121°
3) <i>Amides disubstitués</i>		
N-phényl N'-bis-(chloro-4 phénoxy) acétyl pipérazine	$(R_3)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-C_6H_5$	146°
N-diméthyl bis-(chloro-4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	89°
N,N'-Di [bis-(p-chlorophénoxy) acétyl] pipérazine	$(R_3)_2CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-CO-CH(R_3)_2$	194°
<i>Dérivés de l'acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétique : $(R_3)_2CH-CH-COOH$ $R_3 = Cl, C_6H_5, O$</i>		
I. — ESTERS		
Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate de méthyle	$(R_3)_2CH-COOCH_3$	135°
Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétate de β-chloréthyle	$(R_3)_2CH-COO-CH_2-CH_2Cl$	69°
II. — CHLORURE D'ACIDE		
Chlorure de bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyle	$(R_3)_2CH-COCl$	indistillable
III. — AMIDES		
1) <i>Amide non substitué</i>		
Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_2CH-CO-NH_2$	145°

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
2) Amides monosubstitués		
N-Diéthylaminoéthyl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{l} \diagup C_6H_5 \\ \diagdown C_6H_5 \end{array}$	75°
N-(N-propylmorpholinyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{array}{l} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown O \end{array}$	61°-62°
N-méthyl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_3$	185°
N,N'-Di [bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyl] éthanediamine	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-NH-CO-CH(R_3)_3$	177°
N-(β-hydroxyéthyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	120°
N-(β-chloréthyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2Cl$	75°
Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétylurée	$(R_3)_3CH-CO-NH-CO-NH_2$	181°
Bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acéthydrazide	$(R_3)_3CH-CO-NH-NH_2$	174°
N-(N-éthylmorpholinyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{l} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown O \end{array}$	111°
N-phényl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-NH-C_6H_5$	157°
3) Amides disubstitués		
N-diméthyl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_2CH-CO-N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	153°
N-diéthyl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_2CH-CO-N \begin{array}{l} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{array}$	127°

NATURE DES COMPOSÉS	FORMULE	F - Eb
N,N'-Di bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétyl] pipérazine	$(R_3)_3CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-CO-CH R_3$	243*
N-di-(β-hydroxyéthyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2OH \\ \diagdown CH_2-CH_2OH \end{array}$	154*
N-di-(β-chloréthyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$(R_3)_3CH-CO-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2Cl \\ \diagdown CH_2-CH_2Cl \end{array}$	119*
IV. — ACIDE HYDROXAMIQUE		
Acide bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétohydroxamique	$(R_3)_3CH-C \begin{array}{c} \diagup OH \\ \diagdown N-OH \end{array}$	110*
V. — DERIVES AMMONIUM QUATERNAIRES		
Iodométhylate de N-diéthylaminoéthyl bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$\left[(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{array} \right]^+ I^-$	126*
Iodométhylate de N-(N-propylmorpholinyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$\left[(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} O \right]^+ I^-$	181*
Iodométhylate de N-(N-éthylmorpholinyl) bis-(dichloro-2,4 phénoxy) acétamide	$\left[(R_3)_3CH-CO-NH-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} O \right]^+ I^-$	130*

BIBLIOGRAPHIE

- ABOOD L. G., OSTFELD A. M. and BIEL J. — A new group of psychotomimetic agents. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1958, **97**, 483.
- Agent d'estérification. — *Chim. et Industr.*, juillet 1959, vol. 82 (1), 41.
- ALDRICH R. J. — A field technique for screening new herbicides. *Proceedings N WCC*, 1951, **5**, 29-30.
- ALLEN T. C. and CASIDA J. E. — Criteria for evaluating insecticidal phytotoxicity — aerial growth. *J. econ. Entomol.*, 1951, **44**, 737-740.
- ANDERSON J. C. and WOLF D. E. — Pre-emergence control of weeds in corn. *J. amer. Soc. Agron.*, 1948, **40**, 453-458.
- AUWERS K. und HAYMANN K. — Über das Verhalten der Natriumsalze von Phenolen gegen Mono und Dichloressigester. *Ber.*, 1894, **27**, 2795.
- BEAL J. M. — Further observations on the teleomorphic effects of certain growth-regulating substances. *Bot. Gaz.*, 1944, **105**, 471-474.
- BILLMAN J. H. and HIDY P. H. — N, N' - substituted α - aminodiphenylacetamides. *J. amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 760.
- BLACKMAN G. E. — Studies in the principles of phytotoxicity. I. — The assessment of selective toxicity. *J. exper. Bot.*, 1952, **3**, 1-27.
- BLACKMAN G. E., TEMPLEMAN W. G., HALLIDAY J. D. — Herbicides and selective toxicity. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 1951, **2**, 199.
- BLICKE F. F. and MAXWELL C. E. — Synthetic mydriatics. *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 428-431.
- BLICKE F. F. and TSAO M. U. — Antispasmodics. VII. *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1645.
- BOCKMÜHL M. und EHRHART G. — Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen. *Ann. Chem.*, 1949, **561**, 66.
- BOISSIER J. R. — Méthodes d'études pharmacologiques des substances dites tranquillisantes. *Thérapie*, 1958, **13**, 1074-1118.
- BOISSIER J. R. — L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants. *Actual. pharmacol.*, 1959, **12**, 1.
- BOISSIER J. R. — Expertise pharmacologique des substances psychotropes. — Journées d'études sur l'expertise des médicaments psychiatriques. C. R. des Séances de la Société de Psycho-pharmacologie de langue française. *Extrait de l'Encéphale*, 1961, **4**, 340.

- BOISSIER J. R. et SIMON P. — L'utilisation du test de la traction (test de Julou-Courvoisier) pour l'étude des psycholeptiques. *Thérapie*, 1960, **15**, 1170.
- BOISSIER J. R., TARDY J. et DIVERRES J. C. — Une nouvelle méthode pour explorer l'action « tranquilisante » : le test de la cheminée. *Medicina exper.*, 1960, **3**, 81-84.
- BOST R. W. and MULLEN L. V. — N — (β — aminoéthyl) — morpholine as a reagent for the characterization of esters. *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 1967.
- BROWN J. W. and WEINTRAUB R. L. — A leaf-repression method for evaluation of formative activity of plant growth-regulating chemicals. *Bot. Gaz.*, 1950, **111**, 448-456.
- BROWN B. B. and WERNER H. W. — The parasympathetic depressant and antihistaminic action of substituted 1-3 dioxolanes. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, **97**, 157.
- BROWN B. B. and WERNER H. W. — Pharmacologic studies on a new central stimulant, α — (2 — piperidyl) benzhydrol hydrochloride. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1954, **110**, 180.
- BUCHER L., LEVY J. et PERNOT R. — Sur les propriétés spasmolytiques et parasympatholytiques des phénylglycolates α substitués du 2 — diéthylaminoéthyle. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 58.
- BÜCHI J., LAUENER H., MEYER R. und LIEBERHERR R. — Synthese und spasmolytische Wirkung einiger Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren. *Helv. chim. Acta.*, 1951, **34**, 373.
- BURGER A., MARKEES D. G., NES W. R. and YOST W. L. — Analogs of dibenzylacetic acid. *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 3307.
- BURTNER R. R. and BROWN J. M. — Antispasmodics III Diarylacetic acid esters of some pyridyl and piperidyl alkanols. *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 630.
- CAHEN R. — Etude pharmacologique de l'aubier de tilia sylvestris L. Effet sur la fibre lisse des vaisseaux et de l'intestin. *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 3743-3745.
- CAHEN R. L. and TVEDE K. — Homatropine Methylbromide : A pharmacological reevaluation. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1952, **105**, 166.
- CASIDA J. E. — Toxicity of aromatic acids to the larvae of the Mosquito *Aedes aegypti* L. and the counteracting Influence of amino-acids. *Biochem. J.*, 1955, **59**, 216-221.
- CAVILL G. W. K. and FORD D. L. — The chemistry of plant growth-regulators. Part. I. 2,4-dichloro 6-hydroxyphenoxyacetic acid and related compounds. *J. chem. Soc.*, 1954, 565.
- CAVILL G. W. K. and FORD D. L. — The chemistry of plant growth-regulators. Part. II. Modification of the side-chain of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *J. chem. Soc.*, 1954, 1388-1391.
- CHASE H. F., LEHMAN A. J. and YONKMAN F. F. — The antispasmodic activity of some 4-morpholinealkyl esters. I. Toxicity, isolated smooth muscle effects and spasmolytic activity on the Ileum of anesthetized dogs. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1944, **81**, 174-181.
- CHENEY L. C. and BYWATER W. G. — 4-morpholinealkyl esters and amides possessing antispasmodic activity. *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 970-973.

- CHOUARD. — Les progrès récents dans la connaissance et l'emploi des substances de croissance. *Rev. Inter. Bot. Appl. et Agr. Trop.*, 1948, **28**, 189-203, 316-327, 427-452, 529, 554 et 1949, **29**, 138-166 et 252-296.
- CORLEY R. S. LAL J. and KANE M. W. — The properties of some fluorinated vinyl ethers. *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3489.
- COURVOISIER S. — Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *J. clin. exper. Psychopathol.*, 1956, **17**, 25.
- DAGMAR DYKYJ SAJFERTOVA. — Effects of some esters with herbicidal and growth-regulating action upon prolonging dormancy in Potato tubers. *Sbornik Ceskoslov. Akad. Zemèdel.*, 1951, **24**, 128-139.
- DELACRE M. M. — Sur quelques dérivés chlorés de l'éther acétique. *Bull. Soc. Chim.*, 1887, **48**, 709.
- DEWS P. B. — The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, 1953, **8**, 46.
- DJERASSI C. and SCHOLZ C. R. — Aryloxyacetamidines and 2-(aryloxymethyl) - imidazolines. *J. amer. chim. Soc.*, 1947, **69**, 1688.
- DUMONT M. L. — Aperçu sur la recherche de nouveaux insecticides. *Lyon pharm.*, 1961, **5**, 225.
- ENGELHARDT A. und WICK H. — Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei spasmolytisch wirkenden basischen Estern und ihren quartären Derivaten. *Arzneimittel. Forsch.*, 1960, **9**, 763.
- ETTEL V., WEICHET J. and SPACIL J. — Several derivatives of phenoxyacetic acid. *Coll. Czech. chem. Comm.*, 1951, **15**, 1050.
- FELBER I. M. — Direct introduction of chemical substances into herbaceous plants. *Science.*, 1947, **106**, 251.
- FISHER R. A. — Statistical methods for Research Workers Oliver and Boyd, Edinburgh, 1946.
- FULTS J. L. and PAYNE M. G. — A biometric evaluation of the growth-regulating and herbicidal properties of some organic compounds. *J. amer. Soc. Agron.*, 1947, **39**, 667-681.
- FUNCKE A. B. H., REKKER R. F., ERNSTING M. J. E., TERSTEEGE H. M. und NAUTA W. Th. — Untersuchungen über Spasmolytica. VI. Der Einflußsstruktureller « Änderungen » in Stickstoff-freien spasmolytisch wirksamen Estern : Hexahydrobenzilsäureester. *Arzneimittel - Forsch.*, 1960, **9**, 767.
- GILMAN A., GOODMAN L., THOMAS J. M., HAHN G. A. and PRUTTING J. M. — The relationship between chemical structure and pharmacological activity of forty-three new synthetic local anesthetics. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1942, **74**, 290-308.
- GRAHAM J. D. P. and LAZARUS S. — The action of the synthetic antispasmodics, « Trasentin » and « Trasentin - 6 h. ». *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1940, **69**, 331.
- HALPERN B. N. — Recherches sur les esters d'amino-alcools doués de propriété spasmolytique. *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1938, **59**, 149.
- HASKELBERG L. — The halogenation of aryloxyacetic acids and their homologs. *J. org. Chem.*, 1947, **12**, 426.

- HIRT R. — Beziehungen zwischen Oberflächenaktivität und spasmolytischer Wirkung. *Helv. chim. Acta*, 1949, **39**, 87.
- HITCHCOCK A. E. and ZIMMERMAN P. W. — Absorption and movement of synthetic growth substances from soil as indicated by the responses of aerial parts. *Contrib. Boyce-Thompson Inst.*, 1935, **7**, 447-476.
- HOEKSTRA J. B., TISCH D. E., RAKIETEN N. and DICKISON H. L. — The pharmacological activity of DL- α , α -diphenyl, gamma - dimethylaminovaleramide - (Centrine). *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1954, **110**, 55.
- HOLLEY R. W., BOYLE F. P. and HAND L. B. — Studies of the fate of radioactive 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in bean plants. *Arch. Biochem.*, 1950, **27**, 143.
- HOLTEN C. H. and LARSEN V. — The potentiating effect of benactyzine derivatives and some other compounds on evipal anaesthesia in mice. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1956, **12**, 346-363.
- HOLTEN C. H. and SONNE E. — Action of a series of Benactyzine-derivatives and other compounds on stress-induced behaviour in the rat. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, **11**, 148-155.
- JACOBSEN E. and SONNE E. — The effect of benzilic acid diethyl aminoethylester, HCL (Benactyzine) on stress-induced behaviour in the rat. *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, **11**, 135-147.
- JOHNSON J. R. and REYNOLDS R. M. — A pharmacological study of a new drug: diphenylacetyldiethylaminoethanolesterhydrochloride. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1937, **59**, 365.
- KIMURA E. T. and RICHARDS R. K. — A comparative study of bemegride (β , β -Methylethyl glutarimide; NP-13, Megimide) as an analeptic in mice. *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1957, **110**, 29-42.
- KING L. J. — A leaf immersion technique for studying the absorption and translocation of chemicals in plants. *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1948, **15**, 165-171.
- KLOSA J. — Über eine zentralerregende morphinartige Wirkung einiger Spasmolytika. *Arch. Pharm.*, 1953, **286/58**, 218.
- KLOSA J. — Über einen neuen unerwarteten therapeutischen Effekt eines Spasmolyticums. *Arch. Pharm.*, 1954, **287/59**, 96.
- KLOSA J. — Beitrag zur Reaktionsfähigkeit des Halogens in den α , α -Diphenyl- α -halogen-essigsäuren und ihren Estern. 12. Mitt. über Synthese spasmolytischer Substanzen. *Arch. Pharm.*, 1955, **288/60**, 246.
- KOLLOFF H. G., HUNTER J. H. and MOFFETT R. B. — Antispasmodics III. Pyrrolidylethylesters of disubstituted acetic acids. *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 1650.
- KOLLOFF H. G., HUNTER J. H., WOODRUFF E. H. and MOFFETT R. B. — Antispasmodics. I. Pyrrolidylalkylesters of disubstituted acetic acids. *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3862.
- KOULA V. und ZEMANEK J. — Über das Studium der Analogen der 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure und der ähnlichen Stoffe. *Šborník Českoslov. Akad. Zemedel.*, 1954, **27**, 289-294.

- KREWSON C. F., BEHRENS R. — Preparation of « Double Phenoxy » Compounds and preliminary evaluation of their Herbicidal activity on Mesquite Seedlings. *J. agric. Food Chem.*, 1959, **7**, 551.
- KURZROK R., MILLER E. G., GEGERSON H. and GEGERSON A. — The action of trasentin on the rabbit ovary and uterus. *Endocrinol.*, 1940, **26**, 827.
- LA BARRE J. et DESMAREZ J. J. — Etude expérimentale à propos des effets biologiques des tranquillisants. *Journ. Thérapeut. de Paris*, 1958, 213.
- LANDS A. M., NASH V. L. and HOOPER K. Z. — The relationship between chemical structure and spasmolytic action of some new anticholinergic esters. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1946, **86**, 129.
- LANGENDORFF O. — Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Arch. ges. Physiol.*, 1895, **61**, 291.
- LEAPER J. M. F. and BISHOP J. R. — Relation of halogen position to physiological properties in the mono, di, and Trichlorophenoxyacetic acids. *Bot. Gaz.*, 1951, **112**, 250.
- LEE H. M., SCOTT C. C., CHEN P. D., M. D. and K. K., INDIANAPOLIS P. D., M. D. — The action of β -dimethylamino-ethyl benzilate hydrochloride, a synthetic antispasmodic. *J. Lab. clin. Med.*, 1945, **30**, 700.
- LEHMANN G. and KNÖFEL P. K. — The spasmolytic and local anesthetic action of some derivatives of fluorene-carboxylic acid and related compounds. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1942, **74**, 274-283.
- LEVINE R. and CLARK B. B. — The physiological disposition of oxyphenonium bromide (Antrenyl) and related compounds. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1957, **121**, 63.
- LEVY J. — Les spasmolytiques. *J. Physiol.*, 1948, **40**, 23.
- LEVY J., TCHOUBAR B. — Relations entre la structure des molécules et leur activité spasmolytique. *Actual. pharmacol.*, 1952, **5**, 143.
- LINSER H. — Chemical configuration and action of different growth substances and growth inhibitors. New experiments with the past method. Chem and Mode action plant growth substances. *Proc. symposium*, London, 1955, 141-158.
- LITCHFIELD J. T. and WILCOXON F. — A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, **96**, 99.
- LU F. C. — The optimum pressure for perfusing the isolated Rabbit's heart. *Rev. canad. Biol.*, 1951, **10**, 42.
- MACHT D. and BARBA-GOSE J. — Two new methods for pharmacological comparison of insoluble purgatives. *J. amer. pharm. Ass.*, 1931, **20**, 558.
- MAGNUS R. — Versuche am überlebenden dünn darm von Säugetieren I Mittheilung. *Arch. ges. Physiol.*, 1904, **102**, 123.
- MATOLOSY G., OSWALD E. and HAMRAN M. — Substituted phenoxy-ethylphenoxyacetates as herbicides. *Növenyltermeles*, 1956, **5**, 95-106.
- MAUME L. et DULAC J. — Le problème de la toxicité et de l'antagonisme en physiologie végétale. *Ann. Sc. Agron.*, 1929, **46**, 400-443.

- MC COLL J. D. and RICE W. B. — Analgesic action of a series of substituted benzoic acid esters. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1958, **122**, 51.
- MEIER R. und HOFFMANN K. — Spasmolytische Wirkung von basischen Estern und Amiden substituierter Essigsäuren. *Helv. med. Acta*, 1941, **7**, suppl. 6, 106-125.
- MIESCHER K. und HOFFMANN K. — Über die Darstellung einiger basischer Ester substituierter Essigsäuren. *Helv. chim. Acta*, 1941, **24**, 458-465.
- MILLER L. P. — Utilization of DL-methionine as a source of sulphur by growing plants. *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1947, **14**, 443-456.
- MILLER C. and TAINTER M. L. — Estimation of the Ed 50 and its error by means of logarithmic-probit graph-paper. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **57**, 261.
- MITCHELL J. W. and HAMNER C. L. — Polyethylene glycols as carriers of growth-regulating substances. *Bot. Gaz.*, 1944, **105** 474-483.
- MITCHELL J. W. and PRESTON W. H. — Secondary galls and other plant growth modifying effects induced bytranslocated α -methoxyphenylacetic acid. *Science*, 1953, **118**, 518.
- MITCHELL J. W., SMALE B. C. and PRESTON W. H. — New plant regulators that exude from roots. *J. agric. Food Chem.*, 1959, **7**, 841.
- MOFFETT R. B., HART C. A. and HOEHN W. M. — Antispasmodics. II. cyclohexyl and Δ 2-cyclohexenyl substituted diethyl-aminoethylesters. *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 1849.
- MOFFETT R. B., HART C. A. and NEIL J. — Antispasmodics. III. Tertiary aminoalkylesters of cyclopentyl and Δ 2-cyclopentenyl substituted acetic acids. *J. org. Chem.*, 1950, **15**, 342.
- MOFFETT R. B. and HUNTER J. H. — Antispasmodics. V. Mono and Dimethylpyrrolidylalkylesters of disubstituted acetic acids. *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 1710.
- MOFFETT R. B., HUNTER J. H. and WOODRUFF E. H. — Antispasmodics IV. Tertiaryaminoalkylesters of disubstituted acetic acids. *J. org. Chem.*, 1950, **15**, 1013.
- MUIR R. M., HANSCH C. H. and GALLUP A. H. — Growth regulation by organic compounds. *Plant Physiol.*, 1949, **24**, 359.
- MYSKA J. und ETTTEL V. — 2-Carboxymethoxy-3, 4, 5, 6 Tetrachlorphenoxyessigsäure und ihre Diester mit fungistatischer Wirkung. *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 895-898.
- MYSKA J., ETTTEL V. und BOMAR M. — Über Methoxyphenoxyessigsäuren und deren Ester. *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 902-905.
- MYSKA J., ETTTEL V. und BOMAR M. — Über 2-Methoxy-4,5 Dichlorphenoxyessigsäure, 2-Methoxy, 3, 4, 5, 6 tetrachlorphenoxyessigsäure und deren Ester. *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 899-901.
- NORMAN A. G., MINARIK C. B. and WEINTRAUB R. L. — Herbicides. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 1950, **1**, 141.
- NOVELLI A. N. and TAINTER M. L. — The stimulant power of secondary and tertiary phenyl-isopropyl-amines. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1943, **77**, 324-331.

- OKAZAKI K., KATOO H. and MATSUI K. — Relation between bactericidal and insecticidal activities. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1951, **71**, 495-499.
- PATENTSCHRIFT n° 561, 281, 1930. Verfahren zur Darstellung von Diaryldioxyessigsäuren.
- POIGNANT P. — 2 méthodes qualitatives rapides d'estimation de la phytotoxicité comparée des herbicides de contact. *III^e Congr. Internat. Phytopharmacie Paris*, 1952, **2**, (Communications scientifiques), 66-74.
- PRESTON W. H., MITCHELL J. W. and REEVE W. — Movement of α -methoxyphenylacetic acid from one plant to another through their root systems. *Science*, 1954, **119**, 437.
- QUIVY D. et BERTRAND J. — Dosage des spasmodiques sur le muscle lisse, d'après les méthodes récentes. *Ann. pharm. fr.*, 1948, **6**, 577.
- RAYNAUD G. — Les méthodes d'étude des substances tranquillisantes. *Prod. pharm.*, 1961, **16**, 99-110, 169-177.
- READY D. and GRANT V. Q. — A rapid sensitive method for determination of low concentrations of 2,4-D in aqueous solution. *Bot. Gaz.*, 1947, **109**, 39-44.
- REEVE W. and COMPERE E. L. — The synthesis of α -methoxyarylacetic acids from the base-catalyzed condensation of arylaldehydes with bromoform and methanol. Studies of aldehyde reactivities. *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2755.
- REEVE W. and PICKERT P. E. — Some α -alkoxyarylacetic acids. *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 1932.
- REEVE W. and WOODS C. W. — The synthesis of α -methoxyarylacetic acids from the base-catalyzed condensation of arylaldehydes with haloforms and methanol. *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 4062.
- REVOL L. — Pharmacologie des drogues psychotropes. *Actual. pharmaceut.*, 1961, **10**, 395.
- RILEY H. and SPINKS A. — Biological assessment of tranquilizers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, **10**, 657-671, 721-740.
- ROACH W. A. — Plant injection as a physiological method. *Ann. bot. NS.*, 1939, **3**, 155-226.
- ROBERTS W. O. — Simplifications of the Roach method of diagnostic plant injection. *J. Pomol. and Hort. Sci.*, 1946, **22**, 184-188.
- ROWE L. W. — Preliminary antispasmodic tests of a series of morpholino and some other compounds. *J. amer. pharm. Ass.*, 1942, **31**, 57-59.
- SAMAAN K. and SAAD K. — An experimental study of diphenylacetyldiethylaminoethanol ester hydrochloride. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1938, **11**, 679-691.
- SANDBERG F. — A comparative quantitative study of the central depressant effect of seven clinically used phenothiazine derivatives. *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, **9**, 203.
- SCHEIBLER H. und BAUMANN E. — Zur Kenntnis Verbindungen des zweiwertigen Kohlenstoffs, III. Über acetale des Di-Kohlenoxyds und ihren Zerfall in Kohlenoxyd-acetale. *Ber.*, 1929, **62**, 2060.

- SCHEIBLER H. und DEPNER M. — Zur Kenntnis der Verbindungen des zweiwertigen Kohlenstoffs, XI. Mittel: Über die bei chemischen Reaktionenerfolgende Kohlenoxyd-acetal-Spaltung der Ester und Amide der Diphenoxyessigsäure. *Ber.*, 1935, **68**, 2136.
- SCHEIBLER H., FAASS U. und WALASSIS B. H. — Über Versuche zum Nachweis von Diphenoxy-methylen bei Umsetzungen mit Diphenoxy-chlormethan. *J. prakt. Chem.*, 1958, **7**, 70.
- SEELEY R. C. and WAIN R. L. — Studies on plant growth-regulating substances. IX. Investigations with pollen extracts and synthetic growth substances on the hop plant (*Humulus Lupulus* L.). *Ann. appl. Biol.*, 1955, **43**, 355-365.
- SHAW W. C. and SWANSON C. R. — Equipment and techniques used in evaluating chemicals for their herbicidal value. *Proceeding NWCC*, 1952, **6**, 1.
- STAHLER L. M. — Screening of new selective herbicides. *Proceeding NCWCC*, 1949, **6**, 95-101.
- STAUDINGER H. and SCHNEIDER H. — Über Ketenè: XLIX. Mitteilung. Über anorganisch substituierte Ketene. *Helv. chim. Acta*, 1923, **6**, 304.
- STRINGER A. — A simple method for assaying contact toxicities of insecticides, with results of tests of some organic compounds against *Calandra granaria*. *Ann. appl. Biol.*, 1949, **36**, 213-224.
- SYNERHOLM M. E. and ZIMMERMAN P. W. — The preparation of some substituted phenoxy alkyl carboxylic acids and their properties as growth substances. *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1945, **14**, 91.
- THOMPSON H. E., SWANSON C. P. and NORMAN A. G. — New growth-regulating compounds. I. Summary of growth-inhibitory activities of some organic compounds as determined by three tests. *Bot. Gaz.*, 1946, **107**, 476-507.
- THUILLIER G., MARLIER S., RUMPF P., BAGINSKI L. et THUILLIER J. — Préparation et étude pharmacologique préliminaire de nouveaux esters carbamiques d'aryloxyalcanols. *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 3757.
- THUILLIER G. et RUMPF P. — Préparation de nouveaux esters et amides basiques des acides qui agissent comme régulateurs de croissance des végétaux. Relation entre la structure et l'activité biologique. *Bull. Soc. chim.*, 1960, **10**, 1786-1794.
- THUILLIER G., RUMPF P. et THUILLIER J. — Préparation et étude pharmacologique préliminaire des esters diméthylamino-éthyliques de divers acides agissant comme régulateurs de croissance des végétaux. *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 2081-2083.
- THUILLIER J., RUMPF P., THUILLIER G. — Dérivés des acides régulateurs de croissance des végétaux. I. Propriétés pharmacologiques de l'ester diméthylaminoéthylque de l'acide p. chlorophénoxyacétique. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 1914.
- TRIPOD J., STUDER A., MEIER R. — Essai de différenciation expérimentale d'une série d'inhibiteurs du système nerveux central. *Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.*, 1957, **112**, 319.
- UNITED STATES PATENT OFFICE, 2, 949, 353. — Chlorophenoxyacetates of Iodobenzène and herbicidal compositions and methods employing the same., 1960, **16**.

- VAN ALPHEN J. — The action of trichloroacetic acid on phenols. *Rev. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1927, **46**, 144.
- VIEL G. — Méthode de détermination de l'action insecticide de contact. Description de la méthode. *Ann. Epiphyties*, 1950, **1**, 367-382.
- WAGNER-JAUREGG T., ARNOLD H. und BORN P. — Basische Ester aralkylsubstituierter Essigsäuren und ihre spasmolytischen Eigenschaften. *Ber.*, 1939, **72**, 1551.
- WENT F. W. — Wuchsstoff und Wachstum. *Rec. Trav. Bot. Neerl.*, 1928, **25**, 1-116.
- WINBURY M. M., SCHMALGEMEIER D. M. and HAMBOURGER W. E. — A simple assay for parasympatholytic agents using the lacrimator response in rats. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1949, **95**, 53.
- WINDER C. V. and THOMAS R. W. — The effect of perfusion pressure on Papaverine vasodilatation in rabbit hearts. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1952, **105**, 282.
- WINTER C. A. and FLATAKER L. — The effect of cortisone, desoxycorticosterone, and adrenocorticotrophic hormone upon the responses of animals to analgesic drugs. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1951, **103**, 93.
- YONKMAN F. F., CHASE H. F., LEHMAN A. J. and BAUER R. — The effects of some new antispasmodics on the intestine of trained, unanesthetized dogs. *Feder. Proc.*, 1943, **2**, 95.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
ETUDE CHIMIQUE	15
I. — PARTIE THÉORIQUE	17
II. — PARTIE EXPÉRIMENTALE	23
CHAPITRE I. — Obtention des matières premières.	25
I. — Préparation des acides diphénoxyacéti- ques	25
II. — Préparation des esters de diphénoxy- acétyle	29
III. — Préparation des chlorures de diphéno- xyacétyle	36
CHAPITRE II. — Principes des synthèses	39
I. — Esters de monochlorhydrine du glycol..	39
II. — Amides	39
III. — Acides hydroxamiques	41
CHAPITRE III. — Techniques de préparations	43
<i>Première partie.</i> — Dérivés de l'acide diphé- noxyacétique	44
A) Amides	44
B) Acide hydroxamique	55
<i>Deuxième partie.</i> — Dérivés de l'acide bis- (chloro-4 phénoxy) acétique	56

<i>Troisième partie.</i> — Dérivés de l'acide bis-dichloro-2,4 phénoxy) acétique	68
I. — Composés azotés	69
A) Amides	69
B) Acide hydroxamique	83
II. — Composé non azoté	84
 ETUDE PHARMACODYNAMIQUE	85
 PREMIÈRE PARTIE. — Recherche des propriétés pes- ticides	87
I. — Données bibliographiques	89
II. — Recherches personnelles	93
CHAPITRE I. — Recherche des propriétés herbicides	93
CHAPITRE II. — Recherche des propriétés insecticides et acaricides	97
 DEUXIÈME PARTIE. — Etude des propriétés pharma- cothérapiques	101
I. — Données bibliographiques	103
II. — Recherches personnelles	111
CHAPITRE I. — Structure des composés étu- diés	111
CHAPITRE II. — Etude de la toxicité aiguë ..	113
CHAPITRE III. — Recherche de l'activité spasmolytique	119
A) Etude sur la musculature intesti- nale	121
a) in vitro	121
b) in vivo	126
B) Etude sur l'artère coronaire	126

CHAPITRE IV. — Etude de l'action cardio-vasculaire	136
CHAPITRE V. — Recherche d'une activité parasympatholytique par deux tests différents	139
A) Ralentissement du transit intestinal	140
B) Blocage de la sécrétion de chromodacryorrhée par les glandes d'Hardérien	141
CHAPITRE VI. — Etude de l'activité sur le système nerveux central	143
A) Action sur le comportement. Etude des variations de la motilité spontanée	145
B) Action sur les réflexes	147
a) test de la traction	147
b) test du tunnel	149
c) test du rotarod	151
C) Action sur les effets de certains réactifs pharmacologiques. Etude de l'interaction avec les hypnotiques (hexobarbital)	152
DISCUSSION DES RÉSULTATS	157
CONCLUSION	161
Composés nouveaux préparés	163
BIBLIOGRAPHIE	169

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

EXAMEN DES RELATIONS ENTRE LA CONSTANCE DE DISSOCIATION ET L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DE CERTAINS COMPOSÉS CHIMIQUES

Vu :

Les Membres du Jury,

MM. COLONGE
PERES
CHOPIN
BADINAND

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Février 1963.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (AIN). — J. PATISSIER.
